ZUR KLINIK UND BEHANDLUNG DES PLATTENEPITHELKREBSES DER LIPPEN

Ergebnisse einer Nachuntersuchung von 77 Patienten der Universitätshautklinik Bonn (1958 - 1973)

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität
zu Bonn

vorgelegt von
FRIEDERIKE BISCHOFF
aus Rheydt

Bonn 1977

ZUR KLINIK UND BEHANDLUNG DES PLATTENEPITHELKREBSES DER LIPPEN

Ergebnisse einer Nachuntersuchung von 77 Patienten der Universitätshautklinik Bonn (1958 - 1973)

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität
zu Bonn

vorgelegt von
FRIEDERIKE BISCHOFF
aus Rheydt

Bonn 1977

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. G. Veltman
2. Gutachter: Prof. Dr. C. Herberhold

Aus der Hautklinik der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn

Direktor: Professor Dr. A. Leinbrock

Druck: Richard Schwarzbold, 5305 Alfter-Witterschlick

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

I. Entwicklungsgeschichtliche und anatomische Vorbemerkungen

I.1 Ontogenetische Entstehung der Ober- und Unterlippe
I.2 Makroskopische Anatomie der Lippen
I.3 Mikroskopische Anatomie der Lippen

II. Beschreibung des Krankengutes

II.1 Geschlechtsverteilung
II.2 Altersverteilung

III. Zur Ätiologie des Lippenkarzinoms

III.1 Grundbegriffe der Karzinogenese
1.1 Die Geschulstinitiierung
1.2 Die Latenzperiode
1.3 Beginnende Geschwulstentwicklung
III.2 Rauchen
2.1 Chemische Reize
2.2 Thermische Reize
2.3 Mechanische Reize
2.4 Rauchgewohnheiten im untersuchten Krankengut
III.3 Traumen
III.4 Sonne und klimatische Einflüsse
III.5 Gesichtsfarbe und Rassenunterschiede
III.6 Familien- und Eigenanamnese
III.7 Reizstoffe mit Ausnahme der des Tabaks
III.8 Andere Faktoren

IV. Präkanzerosen

IV.1 Präkanzerosen im weiteren Sinne
1.1 Herpes labialis recidivans
1.2 Cheilitis actinica
1.3 Cheilitis abrasiva praecancerosa

1.4 Cheilitis glandularis
1.4.1 Cheilitis glandularis simplex
1.4.2 Cheilitis glandularis purulenta
1.5 Lichen ruber planus
1.6 Tuberkulose

IV.2 Präkanzerosen im engeren Sinne
2.1 Morbus Bowen
2.2 Keratoma senile
2.3 Cornu cutaneum
2.4 Leukoplakie

V. Zur Klinik des Plattenepithelkarzinoms der Lippen

V.1 Allgemeine Gesichtspunkte
V.2 Anamnesedauer
V.3 Klinisches Erscheinungsbild, lokale Ausbreitung, Metastasierung, Rezidive
V.4 Differentialdiagnose

VI. Die Strahlentherapie des Plattenepithelkarzinoms der Lippen

VI.1 Die Kontakttherapie nach Chaoul
1.1 Die zeitliche Dosisverteilung
1.2 Die räumliche Dosisverteilung
1.3 Die Dosishöhe
VI.2 Therapie der Lymphknotenmetastasen
VI.3 Behandlungsergebnisse

VII. Zusammenfassung

VIII. Anhang

IX. Bildmaterial

X. Literaturverzeichnis

I. Entwicklungsgeschichtliche und anatomische Vorbemerkungen

In statistischen Untersuchungen wurden die Basaliome der Oberlippe meist zusammen mit den viel häufigeren Plattenepithelkarzinomen der Unterlippe ausgewertet, obwohl zwischen den verschiedenen Tumorformen und im Aufbau von Ober- und Unterlippe erhebliche Unterschiede bestehen (27).
Die Entwicklungsgeschichte und der anatomische Aufbau von Ober- und Unterlippe sollen hier zunächst dargestellt werden.

I.1 Ontogenetische Entstehung der Ober- und Unterlippe

Bereits in der Entwicklung schlagen Oberlippe und Unterlippe verschiedene Wege ein, die nach Meinung von N i c o l o v dazu führen, daß an der Oberlippe Basaliome und an der Unterlippe Plattenepithelkarzinome entstehen (69).
Das Gesicht entsteht aus den Gesichtswülsten, die um die Mundbucht (Stomodaeum), einer Einsenkung des Ektoderms, herum angeordnet sind. Diese Gesichtswülste sind durch rinnenartige Furchen voneinander getrennt, in deren Bereich das Mesenchym so spärlich vorhanden ist, daß die Epidermis sich weitgehend dem Schleimhautepithel nähert. Die durch eine unregelmäßige Verteilung des unter der Epidermis gelegenen Mesenchyms erzeugten Gesichtswülste sind demnach nicht, wie lange Zeit angenommen worden ist, selbständige Bildungen, die bei der Entstehung des Gesichtes aufeinander zuwachsen und miteinander verschmelzen, sondern sind nur Scheinfortsätze, die unter normalen Verhältnissen ihren geweblichen Zusammenhang niemals verlieren. Bereits beim vier bis fünf Wochen alten Embryo sind durch Proliferation des Mesenchyms kaudal vom Stomodaeum der Unterkieferwulst, lateral die Oberkieferwülste und kranial davon der Stirnfortsatz mit der Riechplakode zu erkennen. Um die Riechplakode entstehen der laterale und der mediale Nasenwulst; zwischen und über den medialen Nasenwülsten liegt, abgegrenzt gegen die sich ausbildende Stirnwölbung, ein Gebiet, das aus einer oberen Area triangularis und einer unteren Area infranasalis besteht. Die anfänglich breite Bucht der Area infranasalis verschmälert sich und verschwindet gegen Ende des zweiten Monats; sie wird zum Philtrum. Diese Rinne in der Mitte der Oberlippe ist ein "Entstehungszeichen", indem sie noch ihre Herkunft andeutet.

In der Zwischenzeit nähern sich die Oberkieferwülste sowohl den medialen als auch den lateralen Nasenwülsten, bleiben aber von diesen durch eine deutliche Furche getrennt. In den folgenden zwei Wochen wachsen die Oberkieferwülste weiter nach medial und drücken die medialen Nasenwülste zusammen, so daß es zur Ausbildung des Philtrums kommt. Gleichzeitig kommt es zur Vereinigung der medialen Nasenwülste mit den Oberkieferwülsten. Damit entsteht die Oberlippe aus

1. der Area infranasalis (Stirnfortsatz) und
2. den beiden Oberkieferwülsten.

Die die Wülste voneinander trennenden Furchen werden durch einwachsendes Mesoderm ausgefüllt.

Im Gegensatz zur Entwicklung der Oberlippe ist die Entwicklung der Unterlippe nicht so kompliziert. Sie entsteht aus einer einheitlichen Anlage, dem Unterkieferwulst. Dieser ist durch ungleichmäßige Verteilung des Mesenchyms gefurcht (19, 55, 94). Zusammenfassend kann also gesagt werden, daß entwicklungsgeschichtlich verschiedene Substrate am Aufbau von Oberlippe und Unterlippe beteiligt sind. Die Unterlippe entwickelt sich aus dem Unterkieferwulst, der dem oberen Randteil des dritten Kiemenbogens entstammt. Hingegen entsteht die Oberlippe aus drei Teilen: Die seitlichen Anteile, Oberkieferwülste, kommen aus dem zweiten Kiemenbogen, während das Philtrum aus dem Stirnfortsatz stammt.

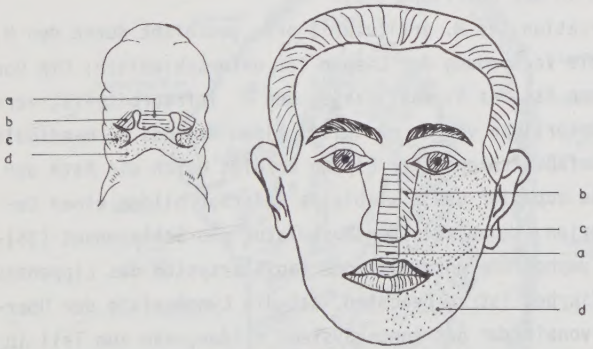


Abb. 1: Schematische Abbildung, die die Beteiligung der einzelnen Gesichtsfortsätze und -wülste an der Bildung des Gesichtes erläutert. In Anlehnung an Boenig (9).

a: Mittlerer Nasenfortsatz
b: Seitlicher Nasenfortsatz
c: Oberkieferwulst
d: Unterkieferwulst

I.2 Makroskopische Anatomie der Lippen

Die Lippen sind stark verformbare Hautschleimhautfalten, die ihre Funktion durch die Muskulatur, den ringförmigen M. orbicularis oris und die in diesen einstrahlenden Fasern, erhalten (94). Die Begrenzung der Hautschleimhautfalten sind für die Oberlippe die Basis der äußeren Nase und die Sulci nasolabiales. Die Unterlippe wird durch die nach aufwärts gebogene Querfurche, den Sulcus mentolabialis, abgegrenzt (76). Der M. orbicularis oris bildet eine breite Platte, die unten bis an die Kinnlippenfurche reicht und oben das Nasenseptum berührt. Zu den benachbarten mimischen Gesichtsmuskeln bestehen zahlreiche Verbindungen. Typisch für die Lippenmuskulatur, wie aber auch für die mimische Gesichtsmuskulatur, ist das Fehlen einer Muskelfaszie. So inserieren die Muskelfasern des M. orbicularis oris zum Teil in der äußeren Haut oder sind durch eine dicke, filzige Bindegewebsplatte mit der Haut verbunden. In der Lage der Muskelfasern zur Oberfläche besteht ein Unterschied zwischen Ober- und Unterlippe. Die Fasern in der Unterlippe liegen der Oberfläche näher als die Fasern in der Oberlippe (42).
Die motorische Innervation des M. orbicularis oris geschieht durch den N. facialis. Die sensible Versorgung der Lippen ist unterschiedlich: Die Oberlippe wird durch einen Ast des N. maxillaris, den N. infraorbitalis, versorgt, während die Unterlippe vom N. mentalis, einem Ast des N. mandibularis, versorgt wird. Die Gefäßversorgung der Lippen erfolgt durch die Äste der A. facialis. A. labialis superior und A. labialis inferior bilden einen Gefäßkranz. Beide Arterien liegen zwischen Muskulatur und Schleimhaut (35). Das feine Netz der Lymphgefäße entstammt dem Kapillarsystem des Lippensaumgebietes (42, 75). Hierbei ist zu beachten, daß die Lymphgefäße der Ober- und Unterlippe zwei voneinander getrennte Systeme bilden, die zum Teil in gemeinsame Lymphknoten münden. Von der Oberlippe führen die Lymphgefäße der Haut zu den Nodi lymphat. submandibulares ant. et medii (meist drei Knoten

Abb. 2: Querschnitt durch die Oberlippe

(Corning, H.K.: Lehrbuch der topographischen Anatomie. Bergmann, München 1931)

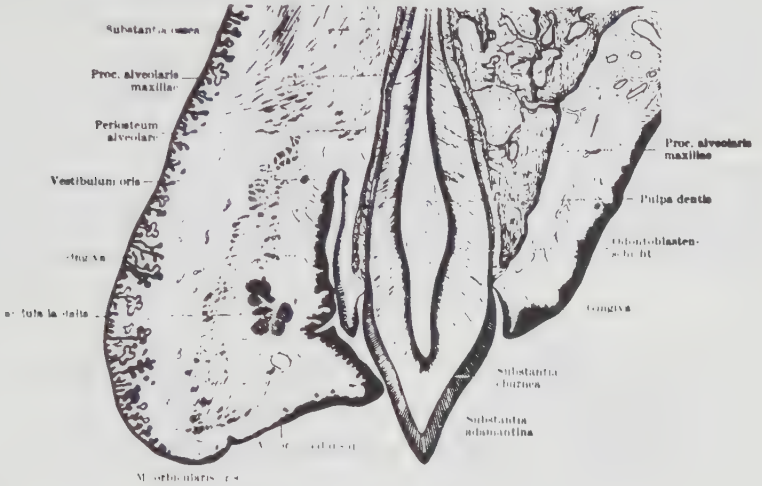


Abb. 3: Querschnitt durch die Unterlippe

(Braus, H.: Anatomie des Menschen. Bd. II, Springer, Berlin 1934)

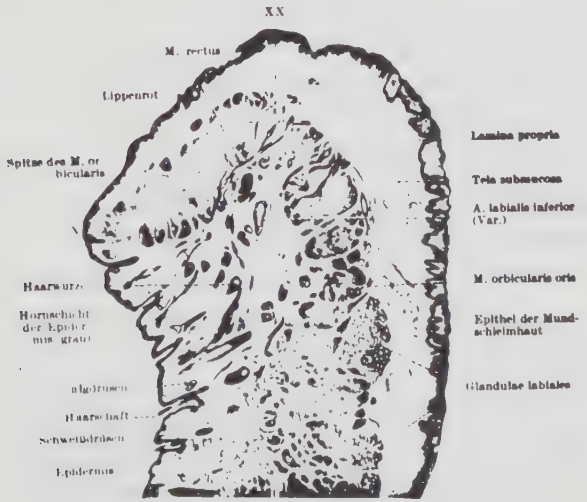


Abb. 1: Schematische Abbildung, die die Beteiligung der einzelnen Gesichtsfortsätze und -wülste an der Bildung des Gesichtes erläutert. In Anlehnung an Boenig (9).

a: Mittlerer Nasenfortsatz
b: Seitlicher Nasenfortsatz
c: Oberkieferwulst
d: Unterkieferwulst

I.2 Makroskopische Anatomie der Lippen

Die Lippen sind stark verformbare Hautschleimhautfalten, die ihre Funktion durch die Muskulatur, den ringförmigen M. orbicularis oris und die in diesen einstrahlenden Fasern, erhalten (94). Die Begrenzung der Hautschleimhautfalten sind für die Oberlippe die Basis der äußeren Nase und die Sulci nasolabiales. Die Unterlippe wird durch die nach aufwärts gebogene Querfurche, den Sulcus mentolabialis, abgegrenzt (76). Der M. orbicularis oris bildet eine breite Platte, die unten bis an die Kinnlippenfurche reicht und oben das Nasenseptum berührt. Zu den benachbarten mimischen Gesichtsmuskeln bestehen zahlreiche Verbindungen. Typisch für die Lippenmuskulatur, wie aber auch für die mimische Gesichtsmuskulatur, ist das Fehlen einer Muskelfaszie. So inserieren die Muskelfasern des M. orbicularis oris zum Teil in der äußeren Haut oder sind durch eine dicke, filzige Bindegewebsplatte mit der Haut verbunden. In der Lage der Muskelfasern zur Oberfläche besteht ein Unterschied zwischen Ober- und Unterlippe. Die Fasern in der Unterlippe liegen der Oberfläche näher als die Fasern in der Oberlippe (42).
Die motorische Innervation des M. orbicularis oris geschieht durch den N. facialis. Die sensible Versorgung der Lippen ist unterschiedlich: Die Oberlippe wird durch einen Ast des N. maxillaris, den N. infraorbitalis, versorgt, während die Unterlippe vom N. mentalis, einem Ast des N. mandibularis, versorgt wird. Die Gefäßversorgung der Lippen erfolgt durch die Äste der A. facialis. A. labialis superior und A. labialis inferior bilden einen Gefäßkranz. Beide Arterien liegen zwischen Muskulatur und Schleimhaut (35). Das feine Netz der Lymphgefäße entstammt dem Kapillarsystem des Lippensaumgebietes (42, 75). Hierbei ist zu beachten, daß die Lymphgefäße der Ober- und Unterlippe zwei voneinander getrennte Systeme bilden, die zum Teil in gemeinsame Lymphknoten münden. Von der Oberlippe führen die Lymphgefäße der Haut zu den Nodi lymphat. submandibulares ant. et medii (meist drei Knoten

Abb. 2: Querschnitt durch die Oberlippe

(Corning, H.K.: Lehrbuch der topographischen Anatomie. Bergmann, München 1931)

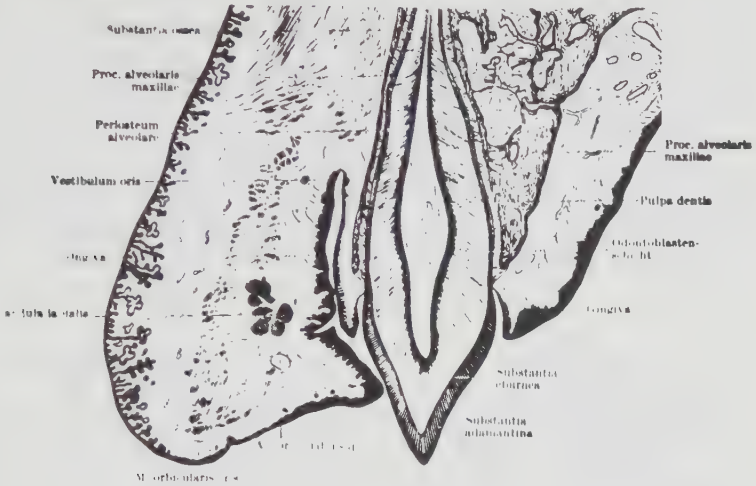
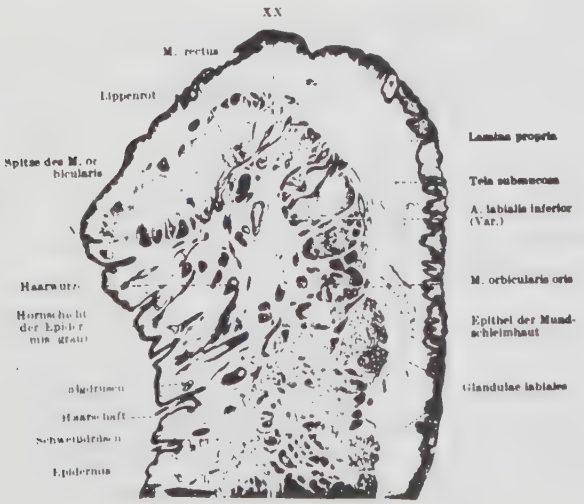


Abb. 3: Querschnitt durch die Unterlippe

(Braus, H.: Anatomie des Menschen. Bd. II, Springer, Berlin 1934)



am Unterkieferrand), gelegentlich zu den Nodi lymphat. parotidei. Es sollen Anastomosen zu den Nodi lymphat. praeauriculares bestehen. Aus der Schleimhaut führen die Lymphbahnen zu den Nodi lymphat. submandibulares ant., medii et post.. Von dort laufen die Lymphbahnen über die Nodi lymphat. angulares im Trigonum inframaxillaris zu den zervikalen Lymphknoten. Der Verlauf der Lymphgefäße ist nicht gleich für die ganze Unterlippe. Vom medialen Anteil der Unterlippe führen die Lymphbahnen vorwiegend zu den Nodi lymphat. submentales (zwei bis drei kleine Knoten zwischen Kinn und Zungenbein). Aus dem lateralen Gebiet der Lippe laufen die Lymphgefäße zu den Nodi lymphat. mandibulares ant. et medii. Diese stehen in Verbindung mit den zervikalen Lymph-

Abb. 4

Abb. 5

Abb. 4: Verlauf der Lymphgefäße der Oberlippe
(Ackermann, L.V. and J.A. Del Regato: Cancer. Diagnosis, treatment and prognosis. Mosby, St. Louis 1962)

Abb. 5: Verlauf der Lymphgefäße in der Unterlippe
(Ackermann, L.V. and J.A. Del Regato: Cancer. Diagnosis, treatment and prognosis. Mosby, St. Louis 1962)

knoten. Die Lymphbahnen aus der Unterlippenschleimhaut führen zu den Nodi lymphat. submentales.
Zu diagnostischen Zwecken wird heute vielfach eine Lymphographie vorgenommen. Diese Lymphographie ist jedoch oberhalb des Brustkorbes mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden. Zum einen liegen die Schwierigkeiten in den sehr zarten und in ihrem Durchmesser sehr kleinen Lymphkapillaren. Zum anderen

gelingt mit der Lymphographie nur eine anatomisch-topographische Darstellung. Diagnostische Aussagen über das Vorliegen von pathologischen Veränderungen wie z.B. Metastasen können allerdings nicht gemacht werden, da sich Metastasen im Lymphsystem, die nur aus wenigen Zellen bestehen, nicht darstellen lassen. Erst ab einer gewissen Größe sind Metastasen im Lymphsystem mit der Lymphographie nachweisbar. Eine negativ ausgefallene Lymphographie besagt also nicht, daß keine Metastase vorliegt.
Hinzu kommt, daß besonders im Bereich des Gesichtes und des Halses die Präparation geeigneter Lymphbahnen sehr diffizil ist und die zur Verfügung stehenden Kontrastmittel in ihren chemisch-physikalischen Eigenschaften noch nicht den notwendigen Anforderungen entsprechen (3).

I.3 Mikroskopische Anatomie der Lippen

Die in dieser Arbeit besprochenen Tumoren sind Plattenepithelkarzinome der Ober- und Unterlippe, die ihren Ausgang vom Lippensaumgebiet nehmen (87).

Deshalb sei hier auf die anatomische Besonderheit des Lippensaumgebietes eingegangen.
Zwischen der äußeren Haut, Pars cutanea, und der Schleimhaut, Pars mucosa, der Lippen ist eine dem Menschen eigene Zwischenpartie eingeschoben: das Lippensaumgebiet, Pars intermedia, welche beim erwachsenen Europäer durch ihre lebhafte rote Farbe und ihre Trockenheit ausgezeichnet ist. Die Epitheldecke im ganzen ist nicht viel dünner als in der Pars cutanea, ist aber von viel zahlreicheren, bis nahe an die Oberfläche reichenden Papillen durchsetzt (Abb. 2 und 3). Daß die Gefäße der Lamina propria bei der Lippe viel besser erkennbar sind als bei der Haut der Körperoberfläche, liegt hauptsächlich am grundsätzlichen Mangel an Pigment in ihrem Epithel, welches sonst selbst beim Weißen im Integument reichlich vorkommt und die einfallenden Lichtstrahlen reflektiert (s. später). Die Verhornung des äußeren Epithels des Integumentes setzt sich auf das Lippensaumgebiet fort, ist aber dort viel spärlicher. Auch dies trägt zur roten Farbe der Lippen bei. Von der Stelle an, wo die Lippen einander berühren, pflegen die kernlosen Hornschüppchen aufzuhören und kernhaltige platte Zellen an ihre Stelle zu treten, wie es auch für die ganze übrige Mundhöhle charakteristisch ist. Für die Grenze zwischen Haut und Lippensaumgebiet ist besonders bemerkenswert, daß die Ringmuskulatur des Mundes nach ihr zu umgekrempelt ist und daß die Muskelschicht auf dem

Schnitt durch die Lippe wie die Spitze eines gebogenen Hakens auf die Grenze hindeutet (Abb. 3 bei X).
Die Grenze des Lippensaumgebietes gegen die Schleimhaut (XX) ist weniger deutlich als gegen die äußere Haut. Das Epithellager wird allmählich dicker, damit werden die Bindegewebspapillen höher, die rote Farbe geht in ein blasses Rosa über. Am deutlichsten ist im Schnittbild die Dicke der Tela submucosa, die in der Schleimhaut viel bedeutender ist als im Lippensaumgebiet und ziemlich scharf gegen das letztere abgesetzt ist (6, 12). Haare sind im Lippenrot nicht vorhanden. Die auf der Schleimhautseite gelegenen Drüsen der Lippen, Glandulae labiales, sind oft in die Muskulatur eingebettet. Die Ausführungsgänge dieser seromukösen Drüsen durchsetzen das mehrschichtige unverhornte Plattenepithel der Schleimhaut und münden dort. Das Lippensaumgebiet selbst ist drüsenfrei. Lediglich in der Oberlippe treten gelegentlich Talgdrüsen auf, die man als gelbe Flecke erkennen kann. Sie sollen bei 20 % aller erwachsenen Männer und bei 6 % aller erwachsenen Frauen vorkommen (4, 6, 12).
Das Lippensaumgebiet unterscheidet sich also von der Haut dadurch, daß ihm anatomische und physiologische Eigenschaften der Haut fehlen, wie z.B. die Hornschicht, das Melaninpigment und der Film aus Talgdrüsensekret auf der Oberfläche, die alle eine absorbierende und schützende Wirkung haben. Zusätzlich ist der größte Teil der Unterlippe evertiert und prominiert im unteren Drittel des Gesichtes (32).

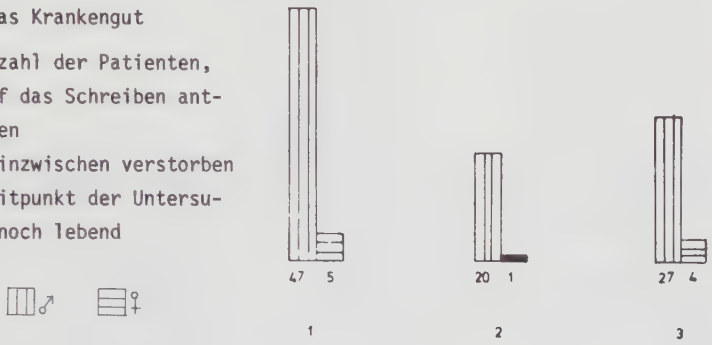
II. Beschreibung des Krankengutes

In der vorliegenden Arbeit wird über die Ergebnisse einer Nachuntersuchung von Patienten berichtet, die im Zeitraum von 1958 - 1973 an der Universitätshautklinik in Bonn wegen eines Plattenepithelkarzinoms der Unterlippe und der Oberlippe behandelt wurden. Dabei sind auch die Patienten miterfaßt worden, die alio loco schon einmal behandelt worden sind.
Insgesamt wurden 77 Patienten angeschrieben, 70 Männer und 7 Frauen. 25 Patienten (23 Männer und 2 Frauen) meldeten sich auf das Schreiben nicht. Sie waren unter der angegebenen Adresse nicht aufzufinden, oder unbekannt verzogen. Diese 25 Patienten wurden in die Untersuchungen über die Geschlechts- und Altersverteilung miteinbezogen. Bei den anderen Untersuchungen sind sie nicht berücksichtigt worden, da von ihnen keine Antwort auf die ihnen gestellten Fragen vorliegen.
Der an die Patienten geschickte Fragebogen ist im Anschluß an diese Arbeit

aufgeführt.
Es antworteten 52 Patienten oder deren Angehörige (47 Männer und 5 Frauen). Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren 20 Männer und 1 Frau verstorben. Die

Tab. 1: Das Krankengut

1 Gesamtzahl der Patienten, die auf das Schreiben antworteten
2 Davon inzwischen verstorben
3 Zum Zeitpunkt der Untersuchung noch lebend



Fragebögen von 27 Männern und 4 Frauen wurden ausgewertet. Bei einer Patientin liegt ein Plattenepithelkarzinom der Oberlippe vor, während bei den anderen 51 Patienten das Plattenepithelkarzinom an der Unterlippe aufgetreten ist.

II.1 Die Geschlechtsverteilung

Von den insgesamt 77 Patienten sind 70 Patienten Männer und 7 Patienten Frauen, d.h. 90 % sind Männer und 10 % sind Frauen (bzw. 10 : 1).

Die folgende Aufstellung gibt eine Obersicht über die Geschlechtsverteilung in der Literatur, wobei berücksichtigt wird, welche Tumoren in welcher Lokalisation in die Werte miteinbezogen wurden.

Obersicht über die Geschlechtsverteilung der Plattenepithelkrebse der Ober- und Unterlippe nach Angaben der Literatur

Autoren	Männer / Frauen	Art des Materials
1. Barth et al.	84,6 % / 15,4 %	P-CA der Ul+Ol
2. Bergendal	91 %	"

Autoren	Männer / Frauen	Art des Materials
3. Günsel	91 %	P-Ca der Ul+Ol
4. Stuart	91 %	"
5. Ebenius	92,4 % / 7,6 %	"
6. Buder et al.	9 : 1	"
7. Creely et al.	97 %/ 3 %	"
8. Hellriegel	90 - 95 %	"
9. Johanson et al.	98,9 % / 1,06 %	"
10. Jørgensen et al.	97,2 % / 2,8 %	Bas.+P-Ca der Ul+Ol
11. Nicolov	86,2 % /13,8 %	P-Ca der Ul+Ol
12. Lane-Claypon	93,5 % / 6,5 %	"
13. Lee et al.	90 %	"
14. Molnár et al.	8 : 1	P-Ca der Ul
15. Pointon	9 : 1	P-Ca der Ul+Ol
16. Stein	93 % / 7 %	P-Ca der Ul
17. Tóth et al.	9 : 1	P-Ca der Ul+Ol

Aus dieser Aufstellung wird ersichtlich, daß eine deutliche Bevorzugung des männlichen Geschlechtes vorliegt. Das hier untersuchte Krankengut stimmt mit den Angaben dieser Aufstellung überein.

II.2 Altersverteilung

In einer weiteren Tabelle wird die Altersverteilung der 77 Patienten insgesamt und nach Geschlechtern getrennt ausführlich dargestellt (s. Tab.). Es wurde jeweils für Männer und Frauen ein Diagramm aufgestellt, in dem jeder Patient zum Zeitpunkt der erstmaligen Untersuchung erfaßt wurde. Der jüngste Patient ist 32 Jahre alt, der älteste 92 Jahre. Das Durchschnittsalter bei Männern beträgt 60,4 Jahre, bei den Frauen liegt es wesentlich höher:73,2Jahre. Für beide zusammen beträgt es 66,8 Jahre. In der Literatur finden wir folgende Durchschnittsaltersangaben:

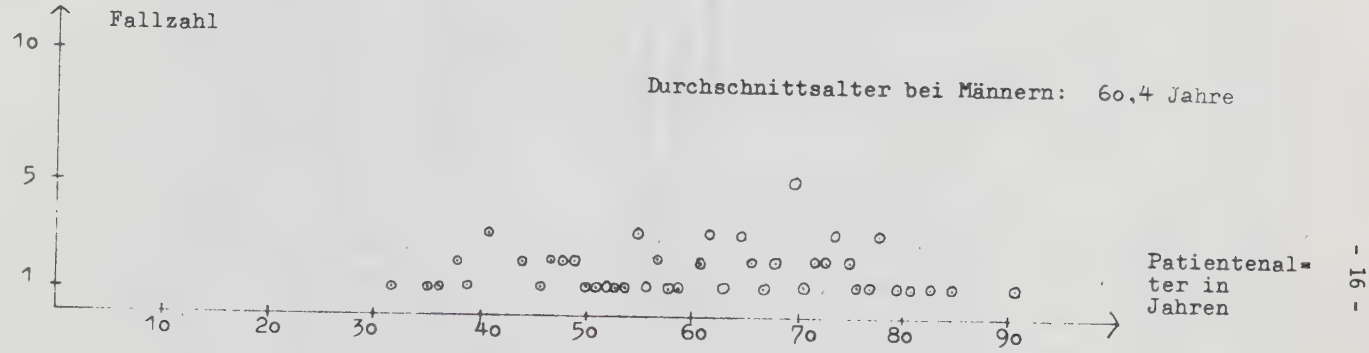
Obersicht über die Geschlechtsverteilung der Plattenepithelkrebse der Ober- und Unterlippe nach Angaben der Literatur

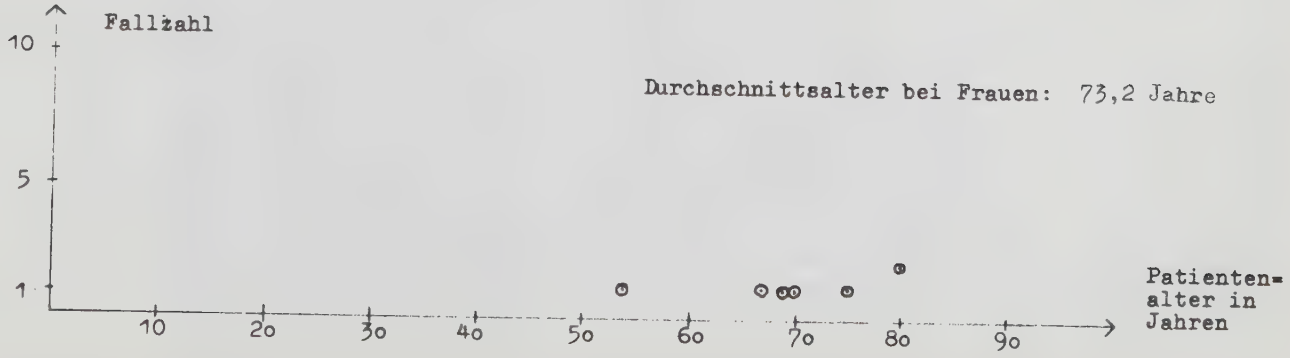
Autor	Männer / Frauen	Männer + Frauen
1. Creely		47

Autor	Männer / Frauen	Männer + Frauen
2. David		62,7
3. Engelstad		67
4. Friedrich, H.C.	63,5 / 65,2	
5. Nicolov	64,3 / 69,8	
6. Stössel		62,5
7. Figi		54,3
8. Pack		57
9. Müller		57,4

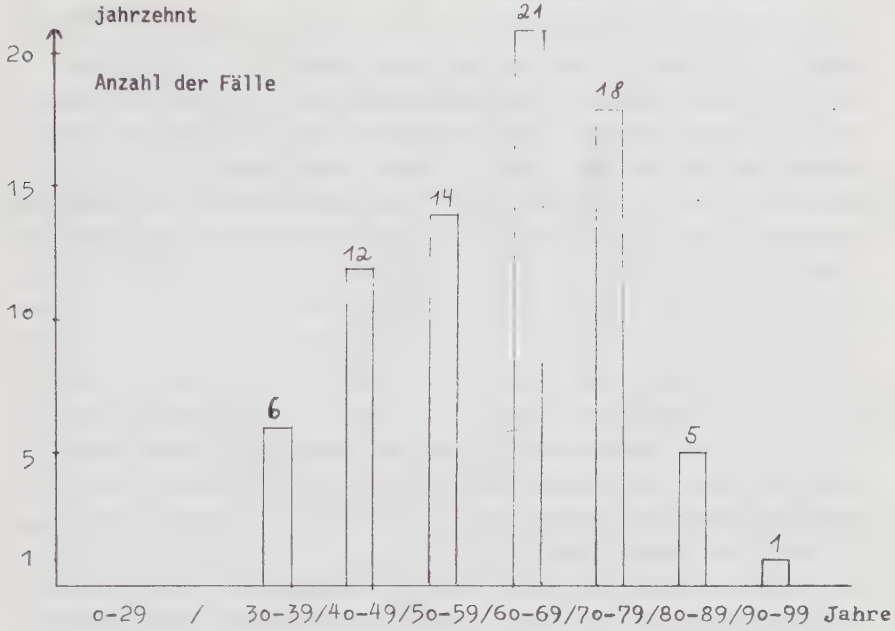
Daraus geht hervor, daß das Lippenkarzinom eine Erkrankung des fortgeschrittenen Alters ist. Meist sind die Patienten älter als 50 Jahre. Die größte Häufigkeit der Erkrankung liegt zwischen 50 und 60 Jahren (65).
Engelstad entnimmt seinem Krankengut, daß die Häufigkeit der Erkrankung zwischen den 40er und 50er Jahren deutlich zunimmt (28). Friedrich, H.C. et al. machen einen Unterschied zwischen Männern und Frauen: bei den Frauen liegt das Häufigkeitsmaximum im 7. Dezenium, bei den Männern liegt es im fünften Lebensjahrzehnt (33). Stössels Untersuchungen ergaben eine Bevorzugung des sechsten und siebten Lebensjahrzehntes (87). Widmann faßt die Altersspanne für das Auftreten des Lippenkarzinoms nicht so eng: die meisten Patienten erkranken zwischen dem fünfzigsten und achtzigsten Lebensjahr. In seinem Krankengut treten wenige Fälle unter vierzig Jahren auf (96). In dem hier untersuchten Krankengut sind es sechs Patienten. Dies ist sehr viel und steht im Gegensatz zur Literatur. Widmann sagt weiter, daß das mögliche Auftreten von Lippenkarzinomen unter dreißig Jahren interessant und wichtig ist (96). Der jüngste Patient im Krankengut von Engelstad ist 22 Jahre, Engelstad geht aber nicht näher auf diese Seltenheit ein (28).
Die Altersverteilung von Männern und Frauen bezogen auf die Lebensjahrzehnte ist in Tabelle 3 anhand des untersuchten Krankengutes dargestellt. In dieser Tabelle ist ein deutliches Ansteigen der Fallzahl zwischen dem vierzigsten und sechzigsten Lebensjahr zu erkennen (s. Widmann). Man sollte aber vorsichtig sein, sichere Schlüsse zu ziehen, da die Gruppen zu klein sind. Aus diesem Grunde wurde die Tabelle auch nicht aufgeteilt in Männer und Frauen, da ja nur sieben Frauen zur Untersuchung gelangten.

Tab. 2: Alters- und Geschlechtsverteilung zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung von 77 Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Lippen





Tab. 3: Altersverteilung von Mannern und Frauen bezogen auf das Lebensjahrzehnt



III. Zur Ätiologie des Lippenkarzinoms

III.1 Grundbegriffe der Karzinogenese

Die Entstehung bösartiger Geschwülste ist ein multikausales Geschehen! Damit will man sagen, daß ein Faktor alleine keine Krebsgeschwulst auslöst. Es bedarf mehrerer Einflüsse, die zusammen erst die Entstehung einer malignen Geschwulst hervorrufen.

Experimentelle Untersuchungen ermöglichen einen Einblick in die ablaufenden Vorgänge. Es hat sich dabei gezeigt, daß eine eindeutige Dosis-Wirkung-Beziehung besteht, und der kanzerogene Effekt irreversibel ist und sich sogar addiert. Der Vorgang der Karzinogenese zerfällt in drei Abschnitte:

1. die Initiierung, 2. die Latenzperiode und 3. die Phase der eigentlichen Geschwulstentstehung.

III.1.1 Die Geschwulstinitiierung

Bei der Geschwulstinitiierung kommt es zur Einwirkung verschiedener Karzinogene (z.B. Strahlen und chemische Substanzen). Dabei ist es möglich, daß sich die einzelnen Karzinogene in ihrer Wirkung addieren. Man bezeichnet dies als Synkarzinogenese. Die Geschwulstinitiierung muß an den genetischen Apparat gebunden sein und bei der Zellteilung weiter gegeben werden, da bis zur Geschwulstentstehung noch Zellteilungen in der Latenzperiode stattfinden. Somit folgerte man, daß es sich bei der malignen Transformation um eine somatische Mutation handelt.

III.1.2 Die Latenzperiode

Unter Latenzperiode versteht man die Zeit, die bis zur Entstehung einer Geschwulst vom Zeitpunkt der Geschwulstinitiierung ab verstreicht. Während dieser Zeit kann die Geschwulstentwicklung durch unspezifische Reize gesteigert werden und somit die Latenzperiode verkürzt werden. Die unspezifischen Reize werden als Promotoreffekt bezeichnet, um sie von der spezifischen karzinogenen initiierten Wirkung abzugrenzen.
Vorausgegangene Karzinogenwirkung und nachfolgende unspezifische Proliferationssteigerung werden als Kokarzinogenese zusammengefaßt. Durch den zusätzlichen Promotoreffekt wird der Ablauf der Vorgänge in der Latenzperiode beschleunigt: 1. Die durch die Karzinogenwirkung gesetzten Defekte im genetischen Apparat werden durch Zellteilungen auf eine größere Anzahl von Tochterzellen verteilt; 2. Während dieses Wachstums findet eine Selektion statt, so daß z.B. Zellen mit intensivem Wachstum langsam wachsende Zellen verdrängen; 3. In dieser Phase machen sich durch den Karzinogeneffekt bedingte Struktur- und Stoffwechselveränderungen bemerkbar: Kern- und Zytoplasmaveränderungen werden sichtbar.

III.1.3 Beginnende Geschwulstentwicklung

Diese Phase ist gekennzeichnet durch den Verlust der Wachstumsregulationsfähigkeit, d.h. die Geschwulstzellen wachsen autonom, indem sie infiltrieren, destruieren und metastasieren (26).

Die oben besprochenen Grundbegriffe der Karzinogenese gelten auch für die Entwicklung des Lippenkarzinoms. Im folgenden sollen nun die Einflüsse besprochen werden, die für die Entwicklung des Lippenkarzinoms verantwortlich ge-

macht werden.

III.2 Rauchen

Dem Rauchen wird seit jeher große Bedeutung als exogener Faktor bei der Entstehung von Lippenkarzinomen zugesprochen. Schon 1795 wies Soemmering, zitiert von Thiersch (89), auf die Bedeutung des Pfeifenrauchens hin. Seitdem haben immer wieder zahlreiche Autoren auf die kanzerogene Wirkung des Rauchens hingewiesen (5, 10, 20, 22, 55, 65, 69, 75, 87, 90, 96). Dabei kommen drei Faktoren in Betracht, die für die Entstehung eines Karzinoms durch Rauchen eine Rolle spielen. Es sind chemische, thermische und mechanische Reize. Ihre Bedeutung soll im folgenden erläutert werden.

III.2.1 Chemische Reize

Bereits 1877 führte Ludwig Analysen des Tabaks durch (60). Er fand im Tabakrauch unter anderem Ammoniak und Karbolsäure, die für ihre Haut und Schleimhaut schädigende Wirkung bekannt sind. Stoeber und Wacker erhielten durch das Pyridin des Tabakrauches im Tierexperiment Epithelproliferationen. Mit Tabakteer und Rohparaffinöl führten Wacker und Schmincke Versuche durch, die zu Plattenepithelkarzinom ähnlichen Wucherungen führten (92). Philippson prägte den Begriff Nikotinkrebs, da seiner Meinung nach die kanzerogene Wirkung ausgeht von um einen Ring geschlossenen Basen; dazu gehören Nikotin, Anilin und andere Stoffe (74).
Weiterhin ist die Feststellung von Linckint bemerkenswert, daß an den Fingern starker Raucher niemals Karzinome beobachtet worden sind, obwohl die Epidermis einer chronischen Irritation (Braun- und Schwarzfärbung durch den Rauch) ausgesetzt war. Die Begründung gibt er in dem Satz "corpora non agunt nisi soluta" an. Das heißt, daß an der Lippe die schädlichen Stoffe gelöst sind im Speichel, während an der Fingerspitze kein Lösungsmittel vorhanden ist. Ferner führt er zur Begründung an, daß Zigarettenrauch weniger schädlich sei als Zigarrenrauch (28).
Über die schädliche Wirkung des Tabaks berichtet auch Matras, allerdings in einem anderen Zusammenhang (63). Sie berichtet über die Leucoceratosis nicotinica. Dabei kommt es zu Veränderungen am Oberflächenepithel der Mundschleimhaut im Sinne einer Verhornungsstörung. Das Krankheitsbild der Leucoceratosis nicotinica palati ist Folge einer chemischen Irritation durch Tabak (37, 51).

Prädilektionsstelle ist der harte Gaumen. Dort bilden sich polygonale, weißliche, flach erhabene, derbe papulöse Veränderungen mit einem roten Grübchen (erweiterter Drüsenausführungsgang) in der Mitte. Die Leucoceratosis nicotinica palati zählt zu den Leukoplakien. Eine maligne Entartung in einen Plattenepithelkrebs ist möglich (s. später). Interessant ist, daß bei einem von Matras vorgestellten Patienten sowohl eine Mundschleimhautleukoplakie als auch eine Geschwulst der Unterlippe vorlag, bei der es sich histologisch um ein papilläres Epitheliom mit dem Zeichen einer krebsigen Entartung handelte.

Schädliche Wirkung üben ihrer Meinung nach nicht sachgemäß präparierte Eigenbautabake aus, die zusammen mit Blattrippen und Stengeln in ärmeren Kreisen der Bevölkerung besonders in der Nachkriegszeit geraucht wurden. Im Rauch dieses nicht sachgemäß fermentierten Eigenbautabakes findet sich ein hoher Gehalt an Destillationsprodukten, die in die Gruppe der Teere gehören. Es sind Substanzen wie Phenanthren, Anthracen, Benzpyren; zu erwähnen ist auch das Nikotin. Ferner ist das Auftreten von Tabaksschädigung der Schleimhaut im fortgeschrittenen Alter mit einer gesteigerten Bereitschaft zur Gewebsmetaplasie mit zunehmendem Alter in Einklang zu bringen. Neumann, zitiert von Matras, mißt dem Speichel eine ganz andere Bedeutung bei, als Linckint es getan hat. Speichel bildet seiner Meinung nach einen mechanischen Schutz für die Zelle. Die Abwehrfähigkeit der Zelle gegen Chemikalien wird im Laufe der Zeit herabgesetzt, da bei Gewohnheitsrauchern die Speichelsekretion nachläßt (63).

III.2.2 Thermische Reize

Thermische Reize spielen in der Ätiologie des Lippenkarzinoms auch eine gewisse Rolle (34, 63).
Linckint und Lehmann haben Temperaturmessungen vorgenommen (57, 59). So meint Linckint, daß es besonders bei Zigarren- und Zigarettenrauchern, weniger bei den Pfeifenrauchern zu einer thermischen Schädigung der Lippe kommt. Temperaturmessungen des Rauches am Mundstück einer Zigarette beim Abbrennen der letzten Tabakreste haben eine Temperatur bis zu 65 Grad Celsius ergeben. K.B. Lehmann führte ähnliche Untersuchungen durch. In der Glimmzone von Zigarren und Zigaretten fand er Temperaturen von 400 bzw. 300 Grad Celsius und 1 cm weiter mundwärts davon 70 bzw. 35 Grad Celsius. Thermische Schäden müssen also in Betracht gezogen werden, wenn die Zigarre oder Zigarette bis zum Ende geraucht wird (3).

Eine thermische Schädigung kann nicht nur beim Rauchen auftreten, sondern kann beispielsweise auch durch berufliche Exposition bedingt sein.

III.2.3 Mechanische Reize

Mechanische Reize wirken ebenfalls bei der Entstehung des Plattenepithelkarzinoms mit. Nach Meinung vieler Autoren sind mechanische Reize beim Pfeifenrauchen am stärksten ausgeprägt (5, 10, 69, 87, 90).
Die Bedeutung des Pfeifenrauchens wird aus der Tatsache ersichtlich, daß Lippenkarzinome viel häufiger auftreten bei irischen Bäuerinnen und bei Negerinnen, die Pfeife rauchen, als bei Frauen, die keine Pfeife rauchen. Auch 50 % der schwedischen Frauen mit Lippenkarzinomen sind Pfeifenraucherinnen (65). Meist entsteht das Plattenepithelkarzinom an der Stelle, an der die Pfeife beim Rauchen gehalten wird (87). Dies trifft vor allem für das Plattenepithelkarzinom zu, das im Mundwinkel lokalisiert ist. Dieses Karzinom wird in dieser Arbeit jedoch nicht besprochen. Es ist aber durchaus denkbar, daß es Pfeifenraucher gibt, die ihre Pfeife nicht im Mundwinkel halten, sondern die Pfeife zwischen Mundwinkel und Lippenmitte halten. Es ist dies die für das Plattenepithelkarzinom der Unterlippe typische Lokalisation. Bei beiden Arten des Plattenepithelkarzinoms wird ein dauernder Druck auf die Lippe ausgeübt, der dann zu nicht abheilenden Läsionen führt. Gleichzeitig werden in diese Wunde nun kanzerogene Bestandteile des Tabaks einmassiert.

III.2.4 Rauchgewohnheiten des untersuchten Krankengutes

In der Tabelle 4 sind die Rauchgewohnheiten der untersuchten Patienten dargestellt. Von den vier Frauen sind drei Nichtraucherinnen, eine Patientin macht keine Angaben. Unter den Männern finden sich 22 Raucher. Aus der Ta-

Tab. 4

ANZAHL DER RAUCHER DER NOCH LEBENDEN PATIENTEN

Zahl der Patienten	Davon Raucher	Davon Nichtraucher	Keine Angaben
27	22(70,9 %)	3 (9,6 %)	2 (6,4 %)
4	0	3 (9,6 %)	1 (3,2 %)

ANZAHL DER PFEIFEN-, ZIGARREN- UND ZIGARETTENRAUCHER

Raucher insgesamt	Pfeife	Zigarre	Zigarette	Pfeife + Zigarette	Keine Angaben
22	6(19,3%)	2(6,4%)	11(35,5%)	1(3,2%)	2(6,4 %)

belle ist ersichtlich, daß der Anteil der Pfeifenraucher nicht sehr hoch ist. Widmann erwähnt 40 % Pfeifenraucher, Nicolov sogar 50 %. In Tôths Krankengut finden wir 12,9 % Pfeifenraucher, was in etwa dem Wert des untersuchten Patientengutes entspricht. Aus diesem Krankengut kann keine Beziehung zwischen Pfeifenrauchen und Lippenkarzinom gezogen werden, da die Patientenzahl zu gering ist. Allgemein von Bedeutung ist, daß über 70 % der Patienten Raucher sind.

III.3 Traumen

Traumen können in der Ätiologie des Lippenkarzinoms ebenfalls eine Rolle spielen. Allerdings ist es unwahrscheinlich, daß ein einmaliges Trauma pathogenetisch von Bedeutung ist. Vielmehr muß es sich um eine dauerhafte, über lange Jahre wirkende Traumatisierung handeln (90).
Man muß aber bedenken, daß der Patient bei anamnestischen Erhebungen der Frage nach vorausgegangenen Traumen zuviel Bedeutung beimißt.
Zu den Traumen zählen Verletzungen durch irregulär stehende Zähne oder schlecht sitzende Prothesen. Ferner gehört auch das Aufspringen der Lippen bei Hyperkeratosen oder bei Cheilitiden und dauerndes Lippenbeißen hinzu, wobei die Lippe immer wieder verletzt wird. Ebenfalls wird ein chronisches Trauma hervorgerufen durch Pfeifenrauchen; es kommt hierbei ja noch zusätzlich zu einer chemischen Irritation, da dauernd Tabakteer und andere kanzerogene Stoffe in eine möglicherweise vorhandene Lippenwunde einmassiert werden (s. oben). Ein sehr eindrucksvolles Beispiel chronischer Traumatisierung und anschließendem Malignom schildert Cubey. Allerdings handelt es sich dabei nicht um Fälle, die speziell das Lippenrot betreffen. Da sie aber sehr eindrucksvoll sind, sollen sie trotzdem erwähnt werden. In Tansania war es bei verschiedenen Stämmen Sitte, daß junge heranwachsende Mädchen ihre Oberlippe durchbohren und nach und nach immer größere Holzstöpsel durchstecken. Diese Stöpsel werden dann bis zum Lebensende getragen. Cubey berichtet nun von drei Fällen, bei denen um die Öffnung in der Oberlippe ein Karzinom entstanden ist (21). Der dauernde Reiz, der durch den Stöpsel verursacht

wird, bewirkt ein Nichtheilen mit chronisch-entzündlichen Vorgängen und schließlich einen überschießenden Regenerationsversuch, der zu einer bösartigen Geschwulst werden kann (20). Es gibt zwei Theorien, mit denen man die Geschwulstentstehung in diesen Fällen erklären könnte:

1. die Reiztheorie nach Virchow und
2. die Theorie des Fehlregenerates nach Fischer-Wasels.

Die Reiztheorie von Virchow besagt, daß zahlreiche chronische Reize (Entzündungen, Geschwüre, Narben, chronische thermische, chemische und mechanische Reize, ionisierende Strahlen u.a.m.) geschwulsterzeugende Wirkung haben. Fischer-Wasels nimmt an, daß es nach einem Gewebeuntergang nicht zur Regeneration, sondern sogar zu einer Oberregeneration kommt. Dieses Gewebe kann sich dann durch anhaltende Irritation nicht ausdifferenzieren. Das quantitativ zuviel bereitgestellte Gewebe funktioniert nun als Geschwulstkeimanlage.

III.4 Sonne und klimatische Einflüsse

Ebenso wie das Rauchen nimmt die UV-Strahlung seinen Platz in der Ätiologie des Lippenkarzinoms ein. Aus der Literatur geht dies eindeutig hervor (5, 10, 20, 22, 56, 65, 69, 75, 87, 90). In den südlicheren Ländern (Indien, Thailand, Australien, Kalifornien), wo die Sonneneinstrahlung intensiver ist, kommt das Lippenkarzinom häufiger als in den nördlichen Ländern vor (5, 56, 69). Bei etwa gleicher UV-Strahlenempfindlichkeit sind Hautkrebse um so häufiger, je näher der Äquator ist. Die geographische Breite wirkt sich auch auf das Verhältnis Plattenepithelkarzinom/Basaliom aus. Je näher der Äquator, um so häufiger sind Plattenepithelkarzinome. Dadurch wird bekräftigt, daß Plattenepithelkarzinome durch UV-Licht erzeugt werden können (97). Auch Roffo, konnte durch Experimente nachweisen, daß Sonnenlicht Karzinome erzeugen kann (78). Er setzte Kaninchen systematisch einer Sonnenbestrahlung aus. Später entwickeln sich dann Karzinome auf dem, dem Licht ausgesetzten Gebiet. Man kann aus diesen Experimenten folgern, daß auch durch Sonnenlicht Karzinome entstehen. Weiter wird die kanzerogene Wirkung des Sonnenlichtes dadurch erhärtet, daß Leute, die im Freien arbeiten, besonders häufig und verhältnismäßig frühzeitig an einem Lippenkarzinom erkranken. Dazu zählen Bauern, Seeleute und im Freien tätige Arbeiter. Aus diesem Krankengut ist eine eindeutige Beziehung zwischen Sonnenlicht und Karzinomentwicklung nicht abzuleiten. Es sind etwa gleich viele Leute, die im

hierbei um Veränderungen, die mit zunehmendem Alter auftreten. Sie stehen in keinerlei Beziehung zum Lippenkarzinom.
Die Eigenanamnese zeigt, daß drei weitere Patienten an einem anderen zusätzlichen Tumor erkrankt waren, ein Patient leidet gleichzeitig an zwei weiteren Tumoren. Es handelt sich dabei um ein Melanom (Rücken), einen Tumor der Speicheldrüse und einen Tumor am Ohr. Beim vierten Patienten findet sich im Nasen-Augen-Winkel und im Bereich der rechten Schläfe jeweils ein Basaliom. Bei diesem Patienten mit zwei verschiedenen Tumoren (Plattenepithelkarzinom und Basaliom) kann eine Individualdisposition bestehen, die die Ausbildung mehrerer Geschwülste begünstigt.

III.7 Reizstoffe mit Ausnahme der des Tabaks

Aus der Anamnese der Patienten ergab sich, daß ein großer Teil der Patienten beruflich mit Stoffen in Kontakt gekommen ist, die als Karzinogene direkt oder durch unspezifische Wirkung indirekt bei der Entstehung der Tumoren mitwirken. Die Tabelle 6 zeigt eine Obersicht über die Art der Stoffe und die Zahl der Patienten, die mit diesen Stoffen in Kontakt gekommen sind.

Tab. 6

Reizstoffe, mit denen der Patient Kontakt hatte (ausgenommen Tabak)

	Reizstoff	Anzahl der Patienten
1.	Teer	4
2.	Asphalt	3
3.	Arsen	0
4.	Andere (X)	7
5.	Kein Kontakt	0
6.	Keine oder unvollständige Angaben	9

X = Beizmittel, Benzin, Formalin-Ammoniak-Harnstoff, Rübenspritzmittel und andere

Bekannt für seine kanzerogene Wirkung ist Teer, der ja auch im Tabak enthalten ist. Die kanzerogenen Bestandteile des Teer sind aromatische Kohlenwasserstoffe als Abkömmlinge des Anthrazens: 3,4-Benzpyren und 3-Methylcholanthren. Die anderen von den Patienten angegebenen Stoffe sind nicht so bekannt für ihre kanzerogene Wirkung, aber dauernde Einwirkung dieser Stoffe kann

möglicherweise ebenso auf die Entstehung eines Karzinoms Einfluß haben.

III.8 Andere Faktoren

In der Literatur werden noch weitere Faktoren, die in der Ätiologie des Lippenkarzinoms von Bedeutung sind, erwähnt. Dazu gehören Mundhygiene, Alkoholkonsum und z.B. auch das Plummer-Vinson-Syndrom.
Die Hygiene des Mundes ist von größter Bedeutung für die Entstehung des Lippenkarzinoms. Ein schlecht gepflegter Mund, noch dazu mit kariösen Zähnen und entzündlichen Zahnfleischveränderungen ist als ein prädisponierender Faktor zu betrachten. So erkranken weitaus häufiger Patienten mit schlechter Mundhygiene an Lippenkarzinom.
Im Krankengut von Molnár haben etwa 90 % des Patientengutes eine ungepflegte Mundhöhle (65).
Ebenius hält das Plummer-Vinson-Syndrom für die Entstehung eines Lippenkarzinoms weniger bedeutungsvoll als für die Entstehung eines Mundhöhlenkarzinoms (24). Erwähnenswert ist auch der Bericht über einen 26 Jahre alten Patienten, der gleichzeitig unter einer Endokrinopathie, einer generalisierten Candidase und einem Plattenepithelkarzinom der Unterlippe leidet. Es stellt sich nämlich hier die Frage, ob die Endokrinopathie und die Mykose prädisponierende Faktoren für das Plattenepithelkarzinom sind. Eine Antwort konnte in diesem Fall jedoch nicht gegeben werden (82).

IV. Präkanzerosen

Unter dem Begriff Präkanzerosen versteht man klinisch wahrnehmbare Hautveränderungen, aus denen mehr oder weniger häufig Krebse entstehen. Die Präkanzerosen werden unterteilt in Präkanzerosen im engeren Sinne und in Präkanzerosen im weiteren Sinne. Zu den Präkanzerosen im engeren Sinne zählt man solche Hautveränderungen, die so gut wie immer maligne entarten (obligate Präkanzerosen) oder gelegentlich (fakultative Präkanzerosen) maligne entarten.
Präkanzerosen im weiteren Sinne dagegen sind solche Krankheitsbilder, bei denen es zu degenerativen und chronisch-entzündlichen Veränderungen der Haut kommt. Diese bilden dann den Ausgangspunkt für sich später entwickelnde Karzinome.
Entzündliches Geschehen an der Unterlippe wird häufig als ein mitwirkender Faktor im Sinne eines Promotoreffektes angesehen. In der Literatur werden

zahlreiche Fälle geschildert, bei denen ein entzündliches Geschehen einer Tumorentwicklung vorausging und man beides in einen kausalen Zusammenhang brachte. Auch hier kann man das entzündliche Geschehen auffassen als ein ständig einwirkendes Trauma, das nach Virchow direkt eine geschwulsterzeugende Wirkung hat, oder aber, wie Fischer-Wasels meint, zu einer Überregeneration und damit zu einer Geschwulstkeimanlage führt.

Zunächst sollen nun die Präkanzerosen im weiteren Sinne besprochen werden.

IV.1 Präkanzerosen im weiteren Sinne

1.1 Herpes labialis recidivans

Herpes simplex (labialis) beruht auf einer Herpes-Virus Infektion. Die Erkrankung wird aber nur bei einem geringen Teil der Bevölkerung klinisch manifest, obwohl der größte Teil der Bevölkerung Virusträger ist.
Die Erkrankung wird z.B. durch Sonneneinstrahlung oder durch hormonale Veränderungen z.B. während der Menstruation oder auch durch Erkrankungen an inneren Organen ausgelöst. Besonders an der Übergangszone von Haut zu Schleimhaut, also auf dem Lippensaumgebiet, entstehen gruppenförmig angeordnete, stecknadelkopfgroße Bläschen, deren Inhalt sich eitrig trübt und nach außen entleert. Narben entstehen nicht. Ganz charakteristisch ist die ausgesprochene Neigung zu Rezidiven, womit eine chronische Traumatisierung gegeben ist. Barth et al. und Nicolov sehen den Herpes simplex recidivans als mitwirkenden Faktor bei der Entstehung des Plattenepithelkarzinoms. Burgess stellt in einer kurzen Abhandlung einen Patienten mit Herpes simplex recidivans und Plattenepithelkarzinom der Lippe vor. Wichtig zu erwähnen ist, daß dieser Patient Nichtraucher ist und dadurch der Herpes labialis als auslösender Faktor in der Karzinomentstehung bekräftigt wird. Der Patient leidet seit zwei Jahren unter immer wiederkehrender Bläschenbildung der Unterlippe, die als Herpes diagnostiziert wird. Nach dem Abklingen der Erscheinungen kehrt die Lippe aber nie in einen normalen Zustand zurück, bis sich schließlich eine maligne Entartung feststellen läßt. Diese führt Burgess auf den chronischen Reiz des Herpes labialis recidivans zurück (15).

1.2 Cheilitis actinica

Zur Cheilitis actinica siehe auch III.4!
Die Cheilitis actinica ist eine degenerative Veränderung der Lippen. Sie wird

hervorgerufen durch klimatische Faktoren wie UV-Einstrahlung, hohe Temperaturen, Wind u.a.m..
Klinisch finden wir akute Formen mit Erosionen und chronische Formen mit Schuppenbildung.
Eine maligne Entartung ist möglich (85).

1.3 Cheilitis abrasiva praecancerosa

Diese Form der Cheilitis tritt bei Männern im höheren Alter auf. Klinisch zeigen sich erosive Veränderungen der Unterlippe, häufig in den mittleren Partien des Saumgebiets der Unterlippe, ohne stärkere entzündliche Erscheinungen und ohne Beteiligung der Lippendrüsen. Eine Infiltration fehlt. Rezidive kommen vor.
Ein Obergang in ein Plattenepithelkarzinom ist möglich (85).

1.4 Cheilitis glandularis

Auch die Cheilitis glandularis nimmt eine dem Herpes labialis recidivans ähnliche Stellung ein in der Ätiologie des Lippenkarzinoms. Man unterscheidet zwei Formen: die Cheilitis glandularis simplex und die Cheilitis glandularis purulenta superficialis sive aposthenomatosa.

1.4.1 Cheilitis glandularis simplex

Hierbei handelt es sich um eine Hyperplasie der im Schleimhautteil normal und im Saumgebiet heterotop vorkommenden Speicheldrüsen mit Erweiterung der Ausführungsgänge. Die Unterlippe ist stärker befallen als die Oberlippe. Eine familiäre Häufung ist zu erkennen. Die Lippe ist vergrößert durch stecknadelkopfgroße, rote, unter der Schleimhaut gelegene Knötchen, die eine kleine trichterförmige Öffnung aufweisen, aus der klare oder schleimige Flüssigkeit auf Druck hervorquillt. In diesem Bereich finden sich auch leukoplakische Veränderungen.

1.4.2 Cheilitis glandularis purulenta

Durch Superinfektion, meist mit Staphylokokken, der Cheilitis glandularis simplex kommt es zu einer Schwellung der Lippen mit Eiter- und Fistelbildungen und Ulzerationen, die mit Schorf bedeckt sind.

Michalowski stellt vier Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Unterlippe auf dem Boden einer Cheilitis glandularis vor. Seiner Meinung nach, wie auch anderer von ihm angegebenen Autoren, stellt die Cheilitis glandularis einen Ausgangspunkt in der Entstehung des Plattenepithelkarzinoms der Unterlippe dar.
In der Entstehung eines Malignoms auf dem Boden einer Cheilitis glandularis purulenta oder einer Cheilitis glandularis simplex besteht ein Unterschied. Die Cheilitis glandularis purulenta kann zwar auch zu einem Plattenepithelkarzinom führen; dies kommt aber in weitaus geringerem Maße vor als bei der Cheilitis glandularis simplex (64).

1.5 Lichen ruber planus

Die bullös-erosive Form des Lichen ruber planus ist auch als präkanzeröse Veränderung zu werten. Wir finden im Schleimhautbereich Erosionen, die von den typischen Wickham-Streifen umgeben sind. Auch hier, wie bei den anderen Präkanzerosen, ist die entzündliche Komponente als unspezifischer Proliferationsreiz zu werten, der nach mehr oder weniger langer Zeit der malignen Degeneration den Weg bereitet.

1.6 Tuberkulose

Tuberkulöse Veränderungen an Haut und Schleimhaut werden als Ausgangspunkt für Lippenkarzinome selten erwähnt. Die Form der Tuberkulose, die eine maligne Entartung aufweist, ist die Tuberculosis cutis luposa (Lupus vulgaris).

Schleimhautbeteiligung bei der Tuberculosis cutis luposa ist möglich: einmal als primärer Befall der Schleimhaut, zum anderen als Miterkrankung durch Übergreifen von tuberkulösen Hautherden. Im Bereich des Gesichtes werden vor allem die Lippen sekundär befallen (85).
Die Tuberculosis cutis luposa gehört wegen ihres chronisch-entzündlichen Charakters zu den Präkanzerosen im weiteren Sinne. Die Erkrankung bildet so einen Ausgangspunkt für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms.
Auch Veltman ist der Ansicht, daß bei einem an Tuberkulosis cutis luposa leidenden Kranken eine erheblich stärkere Krebsgefährdung als bei hautgesunden Personen besteht. Die früher gehandhabte Röntgenbestrahlung des Lupus vulgaris brachte keine erhöhte Krebsgefährdung der Lupuskranken, und voraufgegangene Röntgen- oder Radiumbestrahlung üben keinen bestimmenden Einfluß auf die

Entwicklung einer karzinomatösen Entartung aus (92).
So fand sich auch bei einem Patienten des untersuchten Krankengutes als Grundleiden eine Tuberculosis cutis luposa, auf deren Boden sich ein Plattenepithelkarzinom mit Beteiligung der Unterlippe entwickelt hatte.

IV.2 Präkanzerosen im engeren Sinne

2.1 Morbus Bowen

Der Morbus Bowen wird teils als obligate, intraepitheliale Präkanzerose, teils schon als intraepidermaler Plattenepithelkrebs gedeutet.
Dieser intraepidermale Plattenepithelkrebs wird auch als Carcinoma in situ bezeichnet (40).

Klinisch und histologisch lassen sich zwei verschiedene Formen unterscheiden: Flächenhafte, weißliche, leukoplakieähnliche Herde, die das für den Morbus Bowen typische Bild zeigen, oder papillomatös-vegetierende tumorartige Formen, denen histologisch das Bild der sogenannten reinen Hyperplasie ohne die charakteristischen Zellatypien (Dyskeratosen, Zellverklumpungen) entspricht. Beide Formen sind zunächst zur Tiefe hin durch ein intaktes Stratum basale scharf abgegrenzt. Nach mehr oder weniger langer Dauer wird das Stratum basale jedoch durchbrochen, die Zellverbände dringen in das Corium ein: Die Umwandlung in einen dann meist schnell metastasierenden Plattenepithelkrebs ist vollzogen (91).

2.2 Keratoma senile

Das Keratoma senile zählt zu den fakultativen Präkanzerosen. Es tritt bei im Freien tätigen Menschen auf an den Stellen, die dem Sonnenlicht ausgesetzt sind. Das klinische Bild beginnt mit einer mit Pigmentverschiebungen, Teleangiektasien und Schuppenbildung einhergehenden entzündlich-degenerativen Atrophie im Sinne einer Landmannshaut. Später entstehen dann flache festhaftende Schuppen von bräunlicher bis grauer Farbe, die von einem schmalen Erythem umgeben sind. Mit der Zeit nehmen diese Schuppen warzig-hyperkeratotische Formen an. Reißt man die Hyperkeratosen los, stellt man an der Unterseite der Hornplatte entsprechende Vertiefungen der freiliegenden Basis fest, die, siebförmig perforiert, kleine Bluttröpfchen austreten läßt. Das Keratomo senile kann in ein Cornu cutaneum und/oder über ulzeröse Veränderungen in ein

Plattenepithelkarzinom übergehen (92).

2.3 Cornu cutaneum

Unter Cornu cutaneum versteht man Hauthörner, die einzeln oder in beschränkter Anzahl vorwiegend bei älteren Menschen nach dem fünfzigsten Lebensjahr vorkommen. Man kann sie als Abart des Keratoma senile auffassen. Sie sind zu zwei Drittel im Gesicht (Wangen, Lider, Hautteil, Saumgebiet und Schleimhaut der Lippenbereiche), auf dem behaarten Kopf und an den Ohren lokalisiert. Das Cornu cutaneum besteht aus fest zusammengepreßten Hornsäulen, die hornartig auf der Haut mit breiter Basis aufsitzen. Oft sind sie in die Epidermis versenkt, so daß sich die Haut wallartig darum wulstet. An der Basis unter den Hornmassen finden wir ein derbes, leicht erhabenes, scheibenartiges, gerötetes und papillomatöses Infiltrat.
Beim Cornu cutaneum handelt es sich um eine fakultative Präkanzerose, bei der in erhöhtem Maße mit einer malignen Degeneration gerechnet werden muß (92).
Zwei Patienten des untersuchten Krankengutes hatten ein Plattenepithelkarzinom auf dem Boden eines Cornu cutaneum.

2.4 Leukoplakie

Neben der idiopathischen Leukoplakie - lokalisiert retroangulär an der Schleimhautseite der Mundwinkel -, die nur in seltenen Fällen maligne entartet, gibt eine Leukoplakie als Folge lokaler Irritation. Diese Irritation kann chemischer, thermischer oder mechanischer Art sein. Das hierzu zählende typische Krankheitsbild ist die Leucokeratosis nicotinica palati (s. auch III.2.1). Mechanisch wird die Leukoplakie meist hervorgerufen durch scharfe Zahnkanten oder schlecht sitzende Prothesen. Eine Umwandlung in ein Plattenepithelkarzinom kommt vor (85).
Weitere als fakultativ präkanzerös anzusehende Formen der Leukoplakie sind sog. leukoplakische Verdichtungen, die auftreten bei das ganze Integument oder den Organismus betreffenden Krankheitsbildern (z.B. Glossitis interstitialis). Hierbei ist die entzündliche Komponente für die Umwandlung in ein Plattenepithelkarzinom ausschlaggebend. Je länger diese besteht, um so eher kann sich ein Plattenepithelkarzinom entwickeln.
Leukoplakische Verdichtungen treten auf bei der Spätsyphilis, der Glossitis

granulomatosa im Rahmen des Melkersson-Rosenthal-Syndroms u.a.m..

V. Zur Klinik des Plattenepithelkarzinoms der Lippen

V.1 Allgemeine Gesichtspunkte

Das Hautkarzinom ist das häufigste Karzinom des Menschen überhaupt (43), und das Karzinom des Gesichtes ist mit über 5 % an allen malignen Tumoren beteiligt (44). Nach Thiersch sind 6,5 % aller Gesichtskarzinome Lippenkarzinome, und den Angaben von Martin zufolge sind 30 % aller Mundhöhlenkarzinome an der Lippe lokalisiert (89, 62).
Aus dem vorhergehenden ist zu entnehmen, daß das Lippenkarzinom eine Erkrankung des älteren Menschen ist und zwischen dem fünfzigsten und siebzigsten Lebensjahr am häufigsten auftritt. Das Durchschnittsalter liegt bei Frauen etwas höher als bei Männern. Das Verhältnis von Männern zu Frauen ist durchschnittlich 9 : 1. In der Ätiologie spielen exogene Faktoren eine Rolle. Rauchen, Witterungseinflüsse, Entzündungen u.a.m. kommen in Frage. Einige Hautveränderungen sind als sichere, andere als mögliche Vorstufe des Plattenepithelkarzinoms zu werten (s. o.).

V.2 Anamnesedauer

Die Möglichkeit einer Krebserkennung im Bereich des Gesichtes, speziell der Mundhöhle, ist gegenüber Tumoren anderer Organe durch leichtere Zugänglichkeit wesentlich günstiger. Es handelt sich hier um ein Gebiet, das vom Patienten meist gut beobachtet wird und in dem jede Veränderung sofort festgestellt wird. Damit ist natürlich auch die Möglichkeit für eine in der Regel klinisch schon erkennbare, besonders aber frühzeitige Diagnose gegeben.
Trotzdem ist die Anamnesedauer Literaturangaben zufolge noch recht lange. Unter Anamnesedauer wird die Zeit verstanden, die verstreicht vom Auftreten der ersten klinischen Veränderungen bis zur Untersuchung in der hiesigen Klinik. Nach Barth et al. kommen in den ersten sechs Monaten nur 25 % der Patienten zur Behandlung (5); Friedrich et al. geben für etwa 81 % des Krankengutes eine Anamnesedauer von über einem Jahr an (33). Die Angaben Nicolovs stimmen in etwa überein damit: ca. 70 % kommen nach einem Jahr zur Untersuchung (69). In einer Untersuchung über den Zeitverlust bei der Dia-

gnostik von Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich ergab sich, daß die Therapieverzögerung beim Lippenkarzinom am größten ist. Fünf Monate werden durch den Patienten verschuldet, und weitere drei Monate gehen durch den Behandelnden verloren (68). Auch in dem untersuchten Krankengut schenkten die Patienten den ersten Krankheitszeichen wenig Beachtung. Hinzu kommt inadäquate Salbenbehandlung, wie sie auch in der Literatur bestätigt wird (73).
Die durchschnittliche Anamnesedauer liegt bei dem untersuchten Krankengut bei 10 Monaten. Der Wert wurde dadurch so hoch, daß ein Patient eine Anamnesedauer von zehn Jahren angibt. Läßt man dies außer Acht, so erhält man eine Anamnesedauer von 4,8 Monaten, die in etwa mit den Angaben von Neumann et al. übereinstimmt.

Tab. 7 Die Anamnesedauer

Anamnesedauer	Zahl der Patienten
Keine Angaben	9
Weniger als 1 Monat	2
1 Monat	2
2 Monate	4
3 Monate	2
4 Monate	1
5 Monate	2
6 Monate	4
12 Monate	4
120 Monate	1

V.3 Klinisches Erscheinungsbild, lokale Ausbreitung, Metastasierung

Das Plattenepithelkarzinom der Lippen, weitaus häufiger an der Unterlippe als an der Oberlippe, entwickelt sich aus einer zunächst unscheinbaren, harmlosen Veränderung im Lippensaumgebiet. Die Veränderung ist selten in der Mitte oder im Mundwinkel lokalisiert, typisch ist die Lokalisation paramedian (80). Die bevorzugte Tumorlokalisation links läßt sich möglicherweise mit Tabakgenuß in Verbindung bringen, da die meisten Raucher ihre Pfeife, Zigarre oder Zigarette links tragen (2).

Im untersuchten Krankengut war das Plattenepithelkarzinom lokalisiert:

20 mal r e c h t s
24 mal l i n k s
7 mal in der M i t t e
1 mal auf der g a n z e n Unterlippe.

Eine bevorzugte Seitenlokalisation war nicht erkennbar. Wir finden eine festhaftende Hyperkeratose oder eine krustenbedeckte (nach Entfernung der Kruste leicht blutende) feinpapilläre Vorwölbung. Oder es handelt sich um eine ebenfalls krustöse Erosion beziehungsweise Ulzeration! Eine Verhärtung kann zunächst völlig fehlen oder nur pergamentartig erscheinen. Nicht selten aber sitzt die genannte Hyperkeratose, bzw. papilläre Vorwölbung oder die Erosion bzw. das Ulkus einer knopfförmigen Induration auf. In anderen Fällen kann man bereits eine etwas in die Tiefe sich erstreckende Resistenz feststellen (85). Auch andere Autoren erwähnen derartige Veränderungen zu Anfang (48, 75).
Die 31 Patienten des untersuchten Krankengutes geben die in Tabelle 8 aufgestellten Veränderungen an.

Tab. 8: Lokale, dem Tumor vorausgehende Veränderungen

RÖTUNG	5
SCHWELLUNG	6
NARBEN	1
WARZENÄHNLICHE GEBILDE	9
RHAGADEN	7
ANDERE	9
KEINE ANGABEN	4

Im weiteren Verlauf entwickeln sich verschiedene Typen von Lippenkarzinomen, die auf Grund ihres Oberflächenaussehens und ihrer Wachstumsart voneinander unterschieden werden. Man kennt zwei Haupttypen:

1. die papillomatöse (blumenkohlartige) Form und
2. die ulzerierende (zerfallende) Form.

Oberflächliches Wachstum kennzeichnet den papillomatösen Typ, er ist weniger maligne und metastasiert nach einer größeren Ausbreitung des Tumors. Im ersten Stadium finden wir beim papillomatösen Typ eine Verdickung des Epi-

thels mit einer leichten Erhebung über das umliegende Gewebe. Erst etwas später beginnt sich die Papille zu bilden, der Tumor wird prominent, er wächst oberflächlich und reicht nur einige Millimeter tief unter das Niveau des Lippenrotes! Diese Form kommt am seltensten vor. Der ulzeröse Typ mit mehr infiltrierendem Wachstum weist eine frühzeitige Metastasierung in die regionären Lymphknoten auf. Im Anfang zeigt sich eine kleine Verdickung des Epithels, aber sehr bald wächst dann der Tumor infiltrierend, während die Oberfläche noch einige Zeit glatt bleibt oder etwas schuppig wird. Dann kommt es aber zur Ulzeration und die typisch ulzerierende Form ist ausgebildet. Es kann ein Lippenkarzinom aber auch von Anfang an ulzerös-infiltrierend wachsen. Dies ist der Fall, wenn das Karzinom aus einem chronischen Ulkus entsteht. Die Ulzeration kann oberflächlich oder tief, glatt oder kraterförmig sein. Gewöhnlich zeigt sie runde oder ovale Form, mit manchmal unregelmäßig abgerundeten oder zackigen Rändern.

Daneben gibt es eine Form, die Merkmale von beiden, eben erwähnten Formen trägt: die papillomatös-ulzeröse Form. Sie kommt doppelt so häufig wie die papillomatöse Form vor. Sie beginnt wie ein papillomatöses Karzinom. Jedoch nach Ausbildung der Papille nekrotisiert diese in der Mitte, später auch in der Peripherie, so daß ein Ulkus entsteht. Gleichzeitig kommt es auch zum Tiefenwachstum (69).

Schreitet das Tumorwachstum nun kontinuierlich fort, so breitet sich das Karzinom oralwärts in die Schleimhaut, außen bis zum Kinn aus, greift auf die Mandibula und den Mundboden über.

Schließlich kommt es zum Befall von Zunge und Kehlkopf (75, 85).

Lippenkarzinome metastasieren lymphogen. Erst spät metastasieren sie in die regionären Lymphknoten; Fernmetastasen sind selten. Metastasen in die regionären Lymphknoten treten erst nach ein bis zwei Jahren auf. Fernmetastasen entstehen nach zehn Jahren und später (69).

Wichtig ist, daß das Oberlippenkarzinom aggressiver ist und eine häufigere Metastasierung aufweist (20, 56, 65), weil hier die Lymphgefäße reichlicher sind. Bei den Oberlippenkarzinomen erfolgt die Metastasierung in die präaurikulären Lymphknoten, in die submaxillären Lymphknoten oder direkt in die zervikale Region (s. Abb. 4) (65). Beim Unterlippenkarzinom werden die submandibulären Lymphknoten in über 50 % zuerst befallen, die submentalen nur in 8 %. Die tiefen zervikalen Lymphknoten werden nur selten befallen. Lee erwähnt eine interessante Variante der Metastasierung: Die

Lymphknoten, die außen auf der Mandibula in der Nähe des Foramen mentale liegen, können auch infiltriert werden. Von hier aus kann die Mandibula über den Mandibularkanal befallen werden (56).
Die Häufigkeit der Metastasierung wird in der Literatur in großen Breiten angegeben. Die Werte schwanken zwischen 3 und 30 % (56).
Ein Problem bildet die Frühdiagnose der Drüsenmetastasen, weil im Zahn-Mund- und Kieferbereich die Lymphknoten oft entzündlich verändert sind. Solange aber nicht die Ursache für die Lymphknotenveränderung festzustellen ist, muß bei gesichertem Vorliegen eines Lippenkarzinoms stets mit Metastasen in den Lymphknoten gerechnet werden (13).
Ein Patient dieses Krankengutes wies zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung einen palpablen Lymphknoten submandibulär links auf, der verschieblich gegen die Unterlage war. Dieser Lymphknoten ist mit großer Wahrscheinlichkeit nicht auf Metastasierung des Lippenkarzinoms zurückzuführen. Vielmehr handelt es sich hier um einen entzündlich vergrößerten Lymphknoten, hervorgerufen durch eine kurze Zeit vorher vorausgegangene Zahnextraktion, nach der es oft zu geringen entzündlichen Erscheinungen kommt.
Die Metastasierungshäufigkeit beim untersuchten Krankengut liegt bei 6,2 %. Bei einem Patienten trat das Plattenepithelkarzinom bereits mit 32 Jahren auf. Die Lymphknoten waren damals auch verändert und wurden durch eine doppelseitige Neck dissection ausgeräumt. Erstaunlich ist dabei die lange Überlebensdauer (37 Jahre) des Patienten, zumal die Prognose bei Lippenkarzinomen mit regionären Metastasen meist infaust ist. Es ist anzunehmen, daß die Neck dissection damals entweder prophylaktisch durchgeführt wurde oder aber wirklich eine Veränderung der Lymphknoten vorgelegen hat, die a) entzündlicher Natur gewesen ist, oder b) durch Metastasierung entstanden ist, sich jedoch noch in einem Stadium befunden hat, wo die Operation absolute Heilung bringen konnte. In einem anderen Fall traten die Metastasen erst vier Jahre nach der Behandlung des Primärtumors auf. Sie konnten durch submentale Nahbestrahlung geheilt werden. Die Oberlebensdauer beträgt hier über sechs Jahre. Dies mag zurückzuführen sein auf eine frühzeitige Diagnose und anschließend durchgeführte Therapie.
Gesicherte Fernmetastasen sind bei keinem Patienten bekannt. Möglicherweise sind jedoch vier Patienten an ihrem metastasierenden Lippenkarzinom gestorben. Als Todesursache wurden zweimal Lungenkrebs, je einmal Magenkrebs und Hirnschlag angegeben. In allen Fällen kann es sich um Fernmetastasen des

Lippenkarzinoms gehandelt haben. Gesichert ist dies jedoch nicht, da keine Obduktion durchgeführt wurde. Die Oberlebensdauer betrug in zwei Fällen fünf Jahre, in den anderen zwei Fällen drei Jahre. Um ein Tumorrezidiv handelt es sich, wenn beim radikal oder anscheinend radikal operierten Patienten der Tumor eine gewisse Zeit nach Feststellung der klinischen Tumorfreiheit in dem behandelten Gebiet erneut auftritt und die gleiche histologische Struktur aufweist wie der Primärtumor. Je nach dem zeitlichen Auftreten unterscheidet man Früh- und Spätrezidive: Frührezidive treten in den ersten fünf Nachbeobachtungsjahren auf, Spätrezidive vom fünften Jahr ab. Spätrezidive treten vom achten bis zwölften Jahr gehäuft auf. Daneben gibt es noch sogenannte metachrone neue Tumoren, die am selben Organ auftreten. Es handelt sich dabei um zweite primäre maligne Tumoren. Die Wahrscheinlichkeit zur Bildung eines zweiten Tumors ist um so größer, je länger die seit der Heilung des ersten Tumors verstrichene Zeit ist. Die Behandlung des Rezidivs soll nach Möglichkeit die Art der Therapie des ersten Tumors berücksichtigen. Wurde der Primärtumor operativ behandelt, so soll das Rezidiv radiologisch behandelt werden und umgekehrt (77). Die Häufigkeit der Rezidive wird bei den chirurgisch behandelten Fällen mit 5 - 30 % angegeben, bei den radiologisch behandelten Fällen mit 10 %. Es wurden dabei nur die ersten fünf Jahre berücksichtigt (69). Chaoul beobachtete in seinem Krankengut kaum Rezidive (Behandlung durch Nahbestrahlung) (16).
Im untersuchten Krankengut trat bei fünf Patienten (16 %) ein Rezidiv auf, bei drei Patienten nach fünf Jahren. Die dann in der hiesigen Klinik angewandte Therapie bestand in allen Fällen in der Nahbestrahlung. Ein Rezidiv bei den mit Chaoul'scher Methode behandelten Fällen trat nicht auf.

V.4 Differentialdiagnose

Die Diagnose des Plattenepithelkarzinoms der Lippen ist im allgemeinen leicht. Sie ergibt sich aus dem klinischen Erscheinungsbild und der Anamnesedauer. Die oberflächliche, gut zugängliche Lage bereitet keine Schwierigkeiten bei der Untersuchung.
Differentialdiagnostisch kommen alle Krankheiten in Betracht, die bei den Präkanzerosen schon erwähnt wurden. Ferner muß auch an gutartige Veränderungen wie Papillome und Hyperkeratosen gedacht werden, bevor mit einer Therapie begonnen wird.

In der weiteren Entwicklung der Lippenkarzinome muß im Anschluß an die Therapie differentialdiagnostisch unterschieden werden zwischen Rezidiven, völlig neu entstandenen Plattenepithelkarzinomen oder aber einem Ulkus im Sinne eines chronischen Röntgenfolgezustandes.

VI. Die Strahlentherapie des Plattenepithelkarzonoms der Lippen

Voraussetzung für die Behandlung des Plattenepithelkrebses ist die Biopsie zur histologischen Abklärung. Basierend auf einer exakten histologischen Diagnose kann die Bestrahlung geplant werden. Denn die Biopsie liefert Informationen über die Art des Malignoms (wichtig für die Radiosensibilität und Radiokurabilität), über die Ausdehnung in die Tiefe und zur Seite hin (88).
Bei allen Patienten des Krankengutes, die mit der Chaoul'schen Methode behandelt wurden, wurde vor Beginn der Behandlung eine Gewebeprobe zur histologischen Abklärung entnommen.
Die Nutzung der Röntgenstrahlen in der Therapie der Malignome erfährt ihre Erklärung in einem "Gesetz", das Bergonié und Tribondeau im Jahre 1906 aufstellten (8).
Sie stellten fest, daß Röntgenstrahlen stärker wirksam sind auf Zellen, welche eine große reproduktive Aktivität aufweisen; ihre Wirksamkeit ist aber auch um so größer auf solche Zellen, deren Morphologie und Funktion am wenigsten festgelegt sind.
Das Plattenepithelkarzinom der Lippen zählt zu den radiosensiblen und radiokurablen Neoplasmen (53).
Die Lippenkarzinome, die in dieser Arbeit untersucht wurden, wurden durch Röntgennahbestrahlung (Kontakttherapie) im Sinne von Chaoul behandelt.

VI.1 Die Nahbestrahlung nach Chaoul

Unter Röntgennahbestrahlung oder auch Kontakttherapie verstehen wir eine Behandlung mit kurzem Fokus-Haut-Abstand (FHA kleiner als 10 cm) und weicher Strahlung von niedriger Spannung (45 - 90 kV) mit großer Intensität und nach der Tiefe der Gewebe schnell absinkender Dosis (46). Chaoul selbst gibt als zweckmäßigste Methode eine fraktionierte Nahbestrahlung mit einem FHA von 5 cm bei 60 kV, 4 mA, 0,2 mm Cu-Filterung an (16).

Vor 1930 war die chirurgische Therapie des Lippenkrebses die Methode der Wahl (17, 49). Chaoul erwähnt einige Autoren, die im Laufe der Zeit den Nachweis erbringen, daß mit der Strahlentherapie ebenfalls günstige Ergebnisse in der Behandlung des Plattenepithelkarzinoms erzielt werden (17). So ist die Strahlenbehandlung nicht mehr als ein letztes Hilfsmittel in der Therapie bösartiger Tumoren anzusehen, sondern muß als vollwertige und aussichtsreiche Behandlung bei bestimmten Formen des Krebses von vornherein angesetzt werden (16). Die weitaus besten Erfolge, die bis dahin erzielt wurden, sind besonders dem Radium zuzuschreiben in den üblichen Applikationsbedingungen (Radiumpunktur, -kontakt, -intubation) (18).
Das Haupthindernis der Radiumtherapie war der Mangel ausreichender Mengen Radiumsubstanz für eine zielbewußte Therapie. So sah man sich gezwungen, durch Modifikation der Röntgenbestrahlung eine Steigerung ihrer Leistungsfähigkeit zu erzielen. Chaoul sprach von einer der Radiumtherapie angepaßten Röntgenbestrahlung. Drei Faktoren sind es, die bei der Röntgenbestrahlung verändert werden mußten. Es sind dies:

1. die zeitliche Dosisverteilung
2. die räumliche Dosisverteilung und
3. die Dosishöhe.

VI.1.1 Die zeitliche Dosisverteilung

Chaouls Methode, was die zeitliche Dosisverteilung anlangt, stützt sich auf Arbeiten von Krönig und Friedrich (Physikalische und biologische Grundlagen der Strahlentherapie) und auf Untersuchungen von Regaud und Coutard über die Bedeutung der Fraktionierung und Protrahierung der Röntgenbestrahlung. Die allgemeine Ansicht ging zunächst dahin, daß für den biologischen Effekt allein die Höhe der Dosis maßgebend war, und daß die mit einer Verteilung oder Verdünnung gewonnene Herabsetzung der Wirkung auf die Haut mit einer Verminderung des Effektes auf die Tumorzellen einhergehen müsse. Doch die Fraktionierung einer Dosis und die Verlängerung der Gesamtbehandlungsdauer auf mehrere Tage (4 - 16) gegenüber einzeitiger Massivbestrahlung vergrößert die Toleranz der Haut, ohne jedoch die Wirkung auf reproduktionsaktive Zellen wie z.B. Tumorzellen zu vermindern. Die Absorptionsverhältnisse werden dadurch verbessert, daß Bindegewebe, Gefäß- und Lymphapparat

gegenüber dem Epithel unvollkommen kumulieren.
In der Praxis spricht man von der fraktionierten Röntgenbestrahlungsmethode. Damit kann die Gesamtstrahlenmenge beträchtlich erhöht werden, ohne eine irreversible Schädigung der Haut hervorzurufen (16, 18).

VI.1.2 Die räumliche Dosisverteilung

Die Behandlung bösartiger Geschwülste darf nicht zur Zerstörung des umgebenden gesunden Gewebes führen. Unumgänglich für eine günstige Strahlenbehandlung ist es, daß das den Tumor umgebende normale Gewebe reaktionsfähig bleibt. Die Behandlung muß so dosiert werden, daß den Geschwulstzellen der größtmögliche Schaden zugefügt wird, während das normale Reaktionsvermögen des umgebenden Gewebes erhalten bleibt, da von hier die Heilung ausgeht.

Die Radiumkontaktbestrahlung erfüllt diese Bedingungen: die Intensität im Tumor ist groß, fällt aber in der Umgebung mit dem Quadrat des Abstandes von Fokus schnell ab (16, 46). Bis zur Einführung der Röntgennahbestrahlung konnte mit der bis dahin ausgeübten Röntgenbestrahlung eine solche Dosisverteilung nicht erreicht werden. Der große Abstand der Strahlenquelle von der Haut bedingte eine fast homogene Durchstrahlung großer Gewebsschichten (18). Dabei werden die für den Heilungsvorgang wichtigen Gewebsschichten zerstört (16, 18). Um eine der Radiumtherapie ähnliche Wirkung zu erhalten, muß das Strahlenbündel sowohl gegen die umgebende Oberfläche als auch gegen die Tiefe hin abgeschirmt werden. Die Flächenbegrenzung erfolgt durch sorgfältige Abdeckung des den Krankheitsherd umgebenden Gewebes unter Wahrung eines Sicherheitsabstandes.
Die Abschirmung gegen die Tiefe hin kann natürlich nicht so eindeutig durchgeführt werden. Einen Energieabfall zur Schonung der tieferen Schichten erreichte Chaoul durch Verringerung der Spannung, wodurch eine weichere Strahlung bedingt ist und durch Verkürzung des Fokus-Haut-Abstandes (16, 18).

VI.1.3 Die Dosishöhe

Die Festlegung der Dosishöhe geht auf Erfahrungen Holthusens zurück (zitiert von Chaoul). Dieser zeigte, daß unter gleichen Applikationsbedingungen

(gleiche zeitliche und räumliche Dosisverteilung) gleiche, in R gemessene Mengen von Röntgen- und Radiumstrahlen auch die gleiche biologische Wirkung haben. Auch entsprach die Herddosis bei der Radiumkrebstherapie einer Röntgenstrahlenmenge, die erheblich größer war, als man sie bei einzeitiger Massivbestrahlung gab und die man als Karzinomdosis angesehen hatte (16). Die tägliche Dosis betrug unter den oben erwähnten Bedingungen 300 - 350 R bis zu einer Gesamtdosis von 4000 - 6000 R. Bei kleinen Feldern konnte die Strahlenmenge ohne weiteres auf 8000 - 9000 R erhöht werden. 4000 R werden dabei als Mindestdosis für eine Karzinomrückbildung angesehen.
Die Abheilung geschah entweder unter Bildung normaler Haut, oder es blieb eine atrophische weißliche-weiße Hautnarbe bei Dosen über 7000 R (18).
Die Rückbildung der Geschwülste setzte meist gegen Schluß der Behandlung ein, selten aber vor Verabreichung von 4000 - 5000 R und schritt langsam fort (16, 17).
Die Reaktion der Haut bei Dosen unter 4000 R äußerte sich in einer dem Erythem folgenden trockenen Abschuppung der Haut. Bei Dosen von 4000 - 5000 R kam es meist zu einem Epidermiszerfall mit exsudativer Reaktion. Bei Dosen von 7000 R folgt der exsudativen Reaktion Krustenbildung.
Die Erfolge, u.a. auch bei Lippenkarzinomen, die Chaoul mit dieser Methode erreichte, sind seiner Ansicht nach anderen Behandlungsmethoden selten beschieden. Zu Anfang dieser Behandlungsmethode erreichte er eine Symptomfreiheit von 2 1/2 Jahren, Rezidive beobachtete er kaum (16, 17).
Die Vorteile einer Bestrahlung des Tumors gegenüber einer operativen Behandlung wurden schon zu Anfang des Jahrhunderts erkannt. Die Strahlentherapie ist nicht mit Schmerzen, Krankenhausaufenthalt, und beruflichen Schwierigkeiten verbunden. Besonders wichtig ist, daß kein normales, gesundes Gewebe geopfert werden muß wie bei operativen Eingriffen, wo stets gesundes Gewebe weggenommen werden muß. So sind die kosmetischen Resultate besser (72).
Bei ausgedehnten großen Tumoren muß bei operativen Eingriffen sehr viel gesundes Gewebe mitweggenommen werden; es entsteht ein großer Defekt, der aus kosmetischen, psychischen und funktionellen Gründen wieder gedeckt werden muß. Dazu sind umfangreiche Gewebsverschiebungen notwendig und damit Schnittführungen, die als sichtbare Narben hervortreten. Dies fällt bei der Strahlentherapie weg. Handelt es sich um ein Lippenkarzinom im Anfangsstadium, so sind chirurgisch und strahlentherapeutisch gleich gute Ergebnisse zu er-

zielen (31). Arnal betont, daß solch große, verstümmelnde Operationen in vielen Fällen ein definitives soziologisches Absinken des Patienten bedeuten (2).
Weitere Vorteile einer Strahlenbehandlung sehen Howes et al. in der relativen Kürze und in dem fehlenden Krankenhausaufenthalt, so daß diese Form der Therapie geeignet ist für alte, schwache und psychisch kranke Patienten. Auf diese Weise bleibt ihnen ein Krankenhausaufenthalt erspart. Hinzu kommt, daß bei prognostisch infausten Tumoren die Strahlenbehandlung eine ausgezeichnete psychologische Wirkung hat (45).
Allgemein werden die kosmetischen Ergebnisse bei der Strahlenbehandlung jedweder Art hervorgehoben (5, 10, 28, 45, 46, 48, 49, 58, 84, 90, 96, 98).

VI.2 Die Therapie der Lymphknotenmetastasen

Chaoul und Adam halten die Anwendung der Nahbestrahlung schwierig für die Behandlung tiefliegender Geschwülste, also auch der Lymphknotenmetastasen (18).
Die Therapie der Metastasen des Plattenepithelkarzinoms der Lippen wird sehr unterschiedlich gehandhabt. Es werden operative und radiologische Behandlungen und deren Kombinationen diskutiert.
Schon 1904 hält Perthes die radiologische Therapie der Lymphknotenmetastasen mit "X-Strahlen" für möglich. Sie basiert auf theoretischen Oberlegungen: Die durchdringungsfähigen harten Strahlen wirken noch in größerer Tiefe als die weichen Strahlen, die schon in der Oberfläche zum größten Teil absorbiert werden. Perthes erreichte eine Verkleinerung der bestrahlten submandibulären Lymphknoten, die durch diese Therapie verhärten. Histologische Untersuchungen zeigten, daß es sich um regressive Veränderungen handelte. Die Strahlentherapie der Lymphknotenmetastasen hält Perthes jedoch noch nicht für so weit erforscht, um sie bedenkenlos zu empfehlen. Die Kombination der X-Strahlenbehandlung des primären Karzinoms mit der Exstirpation der Lymphknotenmetastasen erscheint ihm jedoch wert der Oberprüfung (72).
Chaoul und Adam sind der Ansicht, daß die Anwendung der Nahbestrahlung möglich ist für oberflächliche regionäre Metastasen. Bei tiefliegenden Geschwülsten bleibt die Anwendung der Nahbestrahlung schwierig. Hier kann nur mit der Chirurgie zusammengearbeitet werden (18).

Auch Frazell sagt, daß ein sicherer Behandlungserfolg bei den Lymphknotenmetastasen durch die Strahlentherapie selten erreicht wird. Eine radikale chirurgische Exzision hat sich als die geeignetste Lösung erwiesen (31). Für eine radikale chirurgische Therapie der Lymphknoten sprechen sich andere Autoren auch aus (2, 41, 65, 87). Arnal vertritt dabei die Meinung, daß Plattenepithelkarzinommetastasen in Lymphknoten nur wenig strahlensensibel sind (2). Die sofortige Behandlung der Metastasen des Lippenkarzinoms ist von äußerster Wichtigkeit für das Schicksal des Patienten, da die meisten Patienten nicht an ihrem Primärtumor, sondern an den Metastasen sterben (23, 69, 87), wie auch bei anderen Tumoren.
Eine prophylaktische Therapie der Lymphknoten erscheint nicht sinnvoll, da das Lippenkarzinom erst spät metastasiert (s. o.). Eine regelmäßige Kontrolle und die Anweisung an den Patienten, auf mögliche Veränderungen selbst zu achten, sind erforderlich.

VI.3 Behandlungsergebnisse

Die Patienten des untersuchten Krankengutes wurden mit der Kontakttherapie nach Chaoul behandelt. Bei zwei Patienten wurde keine Bestrahlung durchgeführt, da sich die Patienten nach erfolgter klinischer Untersuchung und Diagnosestellung nicht wieder zur Behandlung meldeten. (Anmerkung: Alle Patienten wurden ambulant behandelt.) Ein Patient davon war früher schon einmal alio loco bestrahlt worden. Die Behandlung wurde fraktioniert durchgeführt, wobei bei jeder Einzelsitzung 500 RoD appliziert wurden, zweimal wurde mit je 300 RoD bestrahlt. Die Gesamtdosen verteilen sich folgendermaßen:

5000 R	1 Patient
5800 R	1 Patient
6000 R	19 Patienten
6300 R	1 Patient
6500 R	2 Patienten
7000 R	3 Patienten
7500 R	2 Patienten

Vier Patienten wurden mit mehreren Serien bestrahlt, jedoch nur einmal in der Universitätshautklinik Bonn. Die Gesamtdosen in diesen Fällen sind nicht bekannt.

Im Anschluß an die durchgeführte Chaoul'sche Nahbestrahlung kam es stets zu einer exsudativen, erosiven oft ulzerösen Strahlenreaktion der Haut, wobei die ulzerösen Veränderungen auf den operativen Eingriff zurückzuführen sind. Diese heilte im Laufe von drei bis vier Wochen ab. Lediglich bei einem Patienten bestand zur Zeit der durchgeführten Nachuntersuchung noch eine ulzeröse Veränderung. Ein Hinweis auf ein Rezidiv fand sich allerdings nicht; diese Veränderung muß aber weiterhin beobachtet werden.
In keinem Fall kam es bis jetzt zu einem Rezidiv im Anschluß an die Chaoul'sche Methode. Die vorbehandelten und die zum ersten Mal behandelten Patienten konnten alle geheilt werden. Die kosmetischen Ergebnisse sind im Durchschnitt gut, zum Teil ausgezeichnet. Je kleiner der behandelte Tumor war, um so unauffälliger war die Strahlennarbe; in ganz wenigen Fällen kam es zu Defektheilungen. Die Strahlennarbe selbst zeigte bei allen Patienten in unterschiedlichem Ausmaß Veränderungen im Sinne von Pigmentverschiebungen, Teleangiektasien und Verhärtungen. Sehr viele Patienten gaben ein Spannungsgefühl und Oberempfindlichkeit der bestrahlten Lippe an. Über funktionelle Beschwerden klagte lediglich ein Patient: Die untere Totalprothese lag nicht ruhig auf dem Kieferkamm, da die durch Narbenzug verkürzte Lippe eine Hebelwirkung ausübte. Durch entsprechende Stellung der unteren Frontzähne ließen sich diese Beschwerden lindern.
Bei vier Patienten (von insgesamt 52 Patienten) konnte die Überlebensdauer nicht ermittelt werden, 35 Patienten (67,3 %) überschritten die 3-Jahresheilungsgrenze, 29 (55,7 %) die Fünfjahresheilungsgrenze, wobei einige Patienten schon über zehn Jahre geheilt sind.

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung waren 21 Patienten verstorben. An ihrem Lippentumor und dessen Folgen starben vermutlich vier Patienten, die Überlebenszeit betrug in zwei Fällen fünf Jahre, in den beiden anderen Fällen drei Jahre. Bei drei Patienten ist die Todesursache nicht bekannt, vier Patienten starben infolge anderer, nicht mit dem Plattenkarzinom zusammenhängender Krankheiten. Die Nettoheilungsquote (Nicolov) betrug 88 %. Nicolov versteht unter der Nettoheilungsquote eine Prozentzahl, die resultiert aus den symptomfreien Fällen, bezogen auf die behandelten und verfolgten Fälle. Alle verstorbenen Patienten (und interkurrent gestorbenen) werden ausgeschlossen. Ein Vergleich mit anderen Autoren ist schwierig, da Zusammensetzung des Krankengutes, Einteilungsunterschiede oder sonstige statistische Gesichtspunkte die Heilungsquote beeinflussen (in Anlehnung

an Greineder).

VII. Zusammenfassung

Die Arbeit befaßt sich mit der Nachuntersuchung von 52 Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Lippen. Geschlechtsverteilung, Altersverteilung und ätiologische Faktoren werden untersucht und mit den Ergebnissen anderer Autoren verglichen. Die durchgeführte Therapie bestand in der Nahbestrahlung nach Chaoul. Die Nettoheilungsquote beträgt 88 %. Die Ergebnisse zeigen, daß auch heute noch diese Methode sehr gute Heilungsaussichten in sich birgt und eine angemessene Behandlungsmethode mit gleichzeitigen Ergebnissen darstellt.

Anhang

Der folgende Fragebogen wurde an die Patienten verschickt.

Name: Vorname:
Geschlecht: männlich:
weiblich:
Geburtsdatum:

1. Sind in Ihrer Familie Geschwülste bekannt?
   (Eltern, Geschwister)
   Ja:
   Nein:
   Wenn ja, welche?
   Wo und bei wem?

2. Welchen Beruf übten Sie aus?
   Arbeiteten Sie im Freien oder im Haus?
   Im Freien:
   Im Haus:

3. Hatten Sie bei Ihrer Tätigkeit Kontakt mit
   Teer:
   Asphalt:
   Arsen:
   starker Lichteinwirkung:
   Röntgenstrahlen:
   anderen Stoffen:
   oder keinen Stoffen:

4. Waren Sie damals Raucher?
   Ja:
   Nein:
   Wenn ja, wie viele
   Zigaretten:
   Zigarren:
   Pfeifen
   am Tag?

5. Sind bei Ihnen andere Geschwülste bekannt, die schon vor der ersten Behandlung bestanden haben? Um welche handelt es sich?

6. An welche Hautkrankheiten erinnern Sie sich, die schon vor der ersten Behandlung bestanden haben?

7. Gingen dem Tumor Hautveränderungen wie
   Rötungen:
   Schwellungen:
   Narben:
   warzenähnliche Gebilde:
   andere Veränderungen:
   voraus?

8. War die Stelle, an der der Tumor entstand, für längere Zeit mechanischen Reizen ausgesetzt z.B. durch Prothesen, Pfeifendruck?
   Ja:
   Nein:

9. Welchen temperaturbedingten Reizzuständen waren Sie vorher ausgesetzt gewesen? Bestanden z.B. Erfrierungen oder waren Sie als Hochofenarbeiter tätig?

10. Wie viele Monate, Jahre bestand die Geschwulst, bevor Sie einen Arzt aufsuchten?

11. Was veranlaßte Sie, einen Arzt aufzusuchen?

12. Wie groß war die Geschwulst zu diesem Zeitpunkt, als Sie den Arzt erstmalig aufsuchten? (z.B. wie ein 1 DM oder 5 DM Stück oder größer?)

13. Wie lange dauerte die Heilung nach der Behandlung?

14. Hat danach noch eine weitere Behandlung dieses Hautbezirkes stattgefunden, weil
    eine neue Geschwulst:
    eine Entzündung:
    ein Geschwür:

oder welche sonstigen Veränderungen
eingetreten waren?

15. Wurde eine Röntgenbestrahlung durchgeführt
ohne vorherige Operation:
nach Durchführung einer Operation:
oder gar nicht durchgeführt?

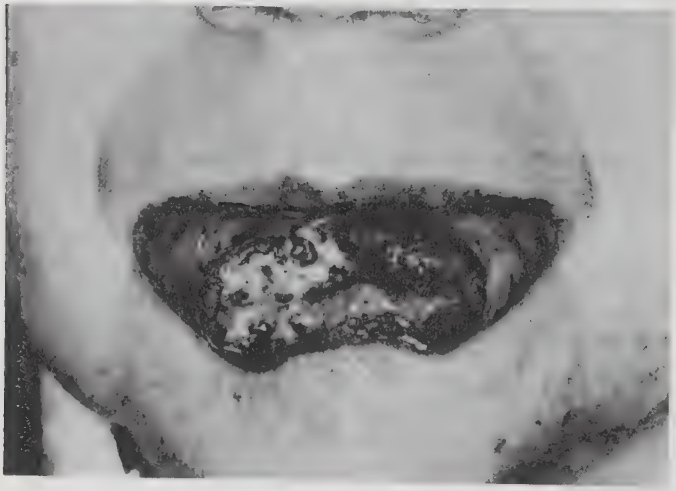
16. Traten nach der Röntgenbestrahlung
Entzündungen:
Eiterungen:
Geschwürbildung:
oder keinerlei Folgen auf?

17. Wie sieht die behandelte Stelle zur Zeit aus?
Entzündung:
Geschwür:
Narbe:
reizlos:

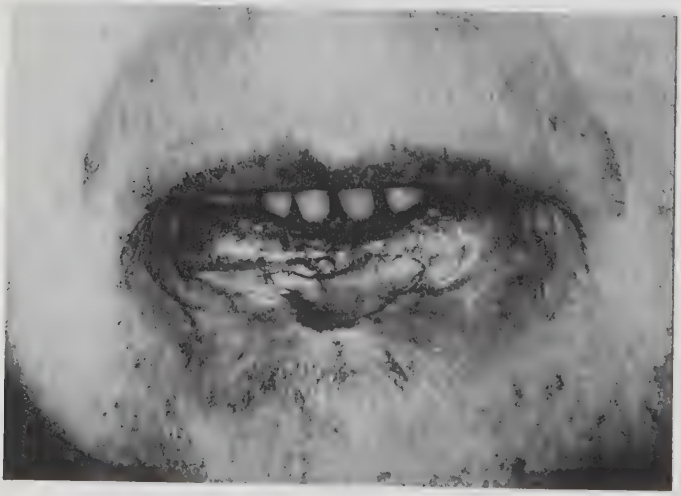
18. Bestehen zur Zeit Geschwülste an der Haut oder an
inneren Organen?

19. Ist der Patient inzwischen verstorben?
Ja:
Nein:
Welche Todesursache lag vor? (z.B. Altersschwäche, Unfall,
Herzinfarkt, Tumoren, Stoffwechselerkrankungen)

Pat.: B., S.; ♀ ; geb.: 17.8.1900



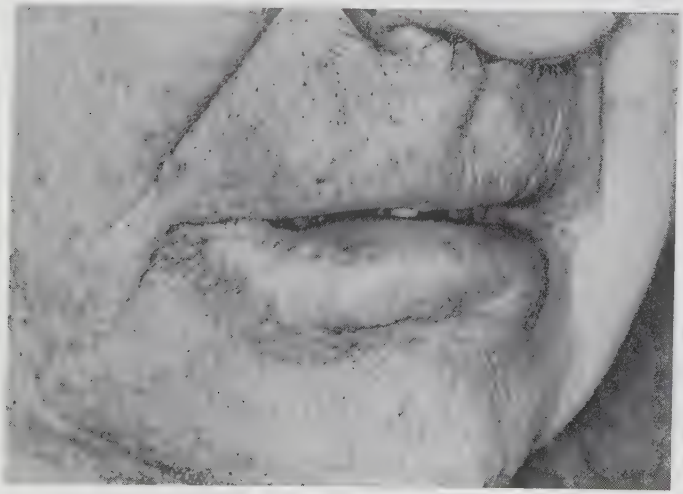
Vorbestrahltes, exulzeriertes Plattenepithelkarzinom der Unterlippe (medianer Typ). Lymphknoten o.B. (4.4.68)



Zustand nach Radiatio (Chaoul) mit 7500 RoD. Defektheilung. (18.6.68)

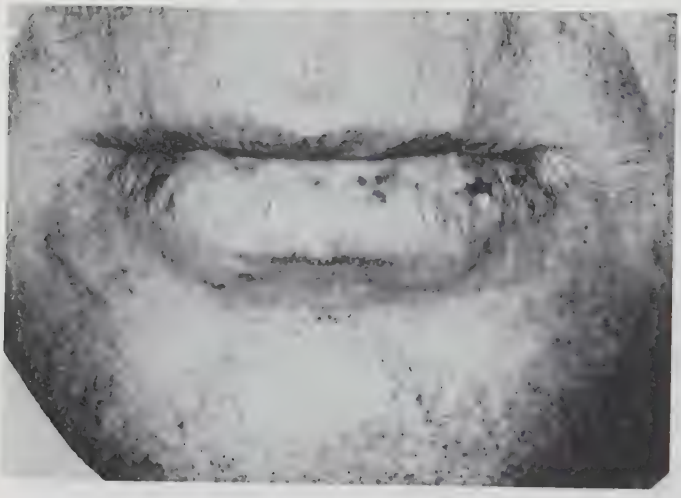
Pat.: B., A.; ♂ ; geb.: 25.11.1899

Plattenepithelkarzinom der Unterlippe rechts.
(4.8.72)



Zustand nach der Bestrahlung (Chaoul) mit 5000 RoD. Abheilung über erosive Reaktion. (2.1.73)

Pat.: B., K.; ; geb.: 11.12.27

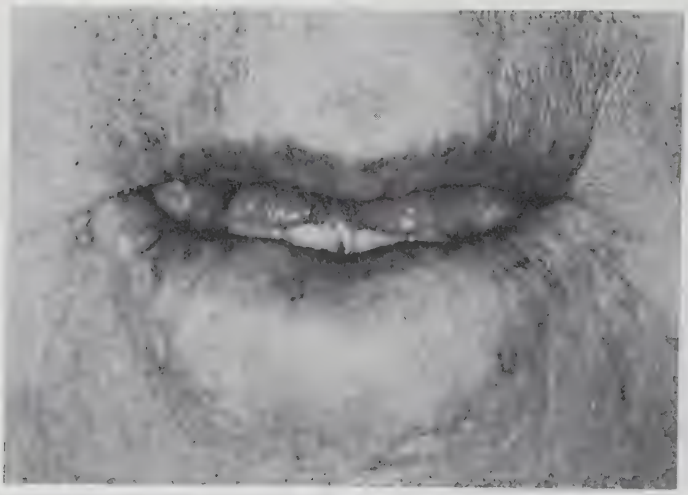


Plattenepithelkarzinom der Unterlippe links
(19.6.66)

Erosive Strahlenreaktion: Zustand bei Abschluß der Bestrahlung (Chaoul) mit 6000 RoD.
(11.7.68)

Zustand nach der Bestrahlung. Abheilung der akuten Strahlenreaktion. (5.9.68)

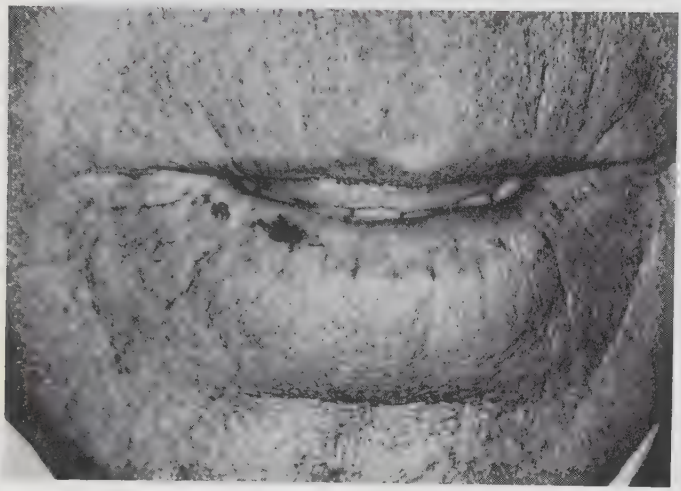
Pat.: G., J.; ♂ ; geb.: 15.11.13



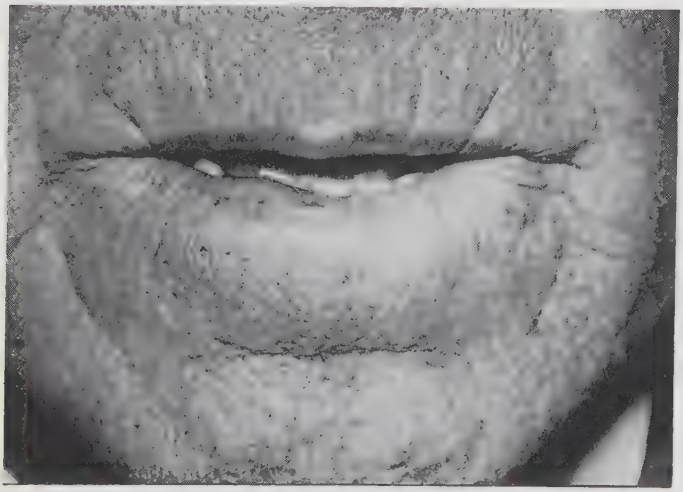
Plattenepithelkarzinom der Unterlippenmitte
(8.5.73)

Zustand nach Radiatio (Chaoul) mit 6000 RoD.
(16.10.73)

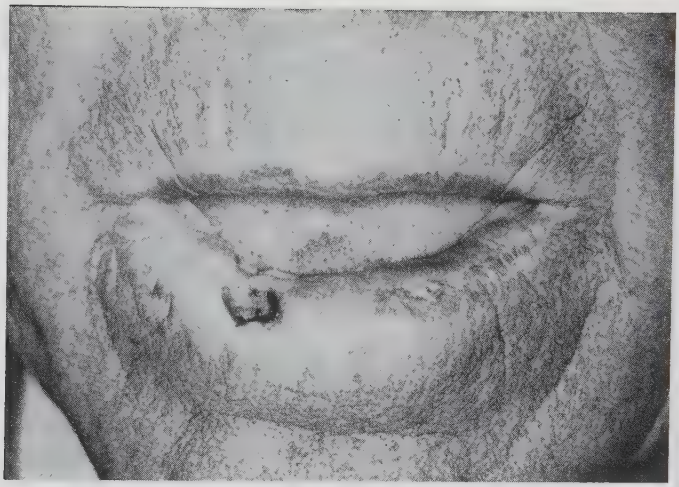
Pat.: K., H.; ♂ ; geb.: 12.1.93



Plattenepithelkarzinom der Unterlippe rechts.
(25.8.71)

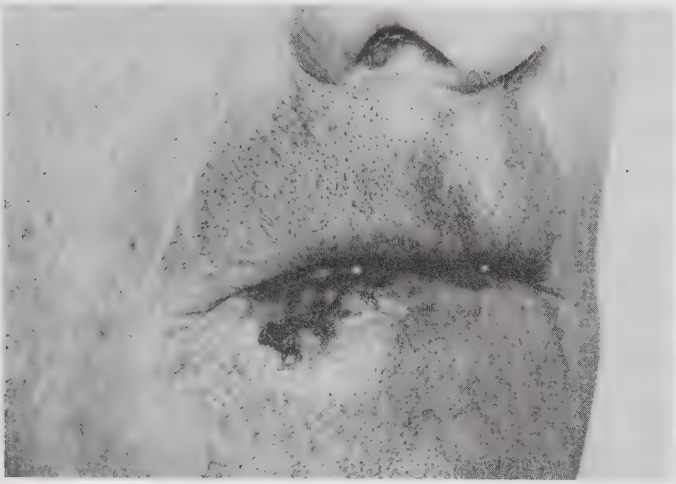


Zustand nach Radiatio (Chaoul) mit 6000 RoD.
(29.9.72)

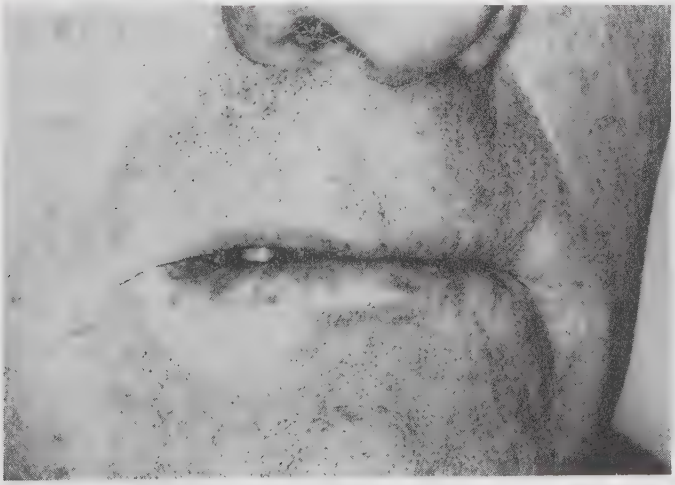


Röntgenfolgezustand.
(18.6.74)

Pat.: Sch., N.; ♂ ; geb.:1907



Vorbestrahltes Plattenepithelkarzinom der Unterlippe rechts.
(15.2.71)



Zustand nach Radiatio mit 6000 RoD. Abheilung über erosive Strahlenreaktion.
(2.12.71)

LITERATURVERZEICHNIS

1. ACKERMANN, L.V. and J.A. DEL REGATO:

Cancer. Diagnosis, treatment and prognosis.

Mosby, St. Louis 1962.

2. ARNAL, M.L.:

Spezielle Probleme bei der Strahlentherapie der Mundhöhlentumoren, dargestellt am Beispiel des Zungenkarzinoms.

Fortschr. Kiefer- u. Gesichtschir. 13: 162 - 176 (1968).

3. ARNAUDOW, M.:

Die Lymphographie im Kiefer-Gesichtsbereich.

Fortschr. Kiefer- u. Gesichtschir. 13: 232 - 237 (1968).

4. BARGMANN, W.:

Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen.

6. Aufl., Thieme, Stuttgart 1967.

5. BARTH, G. und W. KERN:

Ergebnisse der Strahlenbehandlung des Lippenkarzinoms in den Jahren 1945 - 1960.

Strahlentherapie 116: 203 - 213 (1961).

6. BENNINGHOFF, A. und K. GOERTTLER:

Lehrbuch der Anatomie des Menschen.

Hrsg. H. Ferner und J. Stanensand, Bd. II, 10. Aufl., S. 1, Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Berlin 1975.

7. BERGENDAL, A.:

A review of 20 years' Radium treatment of lip cancer at the Radiological Clinic Lund, Sweden.

Acta radiol. 19: 103 - 125 (1938).

8. BERGONIÉ, J. et L. TRIBONDEAU:

Action des rayons X sur le testicule.

Arch. d'Élect. méd. (Bordeaux) 14: 779 - 791 (1906).

9. BOENIG, H.:

Leitfaden der Entwicklungsgeschichte des Menschen.

7. Aufl., S. 1, Edition Leipzig 1963.

10. BOHNSTEDT, R.M., H. FÖLLER, J. KAFKA und E. SCHMIDT:

Erfahrungen mit der Röntgen-Nah- und Weichstrahlbehandlung bei Krebsen der Haut und der Lippen.

Strahlentherapie 105: 196 - 206 (1958).

11. BRAUS, H.:

Anatomie des Menschen. Bd. II, S. 1, Springer, Berlin 1934.

12. BRAUS, H. und C. ELZE:

Anatomie des Menschen.

Bd. III, 2. Aufl., S. 1, Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1960.

13. BRUNI, A. and D.H. MAHRT:

Carcinoma of the upper and lower lips: treatment with hyperbaric oxygenation, cobalt teletherapy, and surgical reconstruction: report of a case.

J. Oral Surg. 30: 678 - 683 (1972).

14. BUDER, G. und K. PAPE:

Klinische Beobachtungen an Lippenkrebsen.

Dtsch. Stomat. 22: 746 - 751 (1972).

15. BURGESS, N.:

Epithelioma of the lip developing on the site of recurrent Herpes Simplex.

Brit. Med. J. 2: 249 (1930).

16. CHAOUL, H.:

Die Behandlung bösartiger Geschwülste durch eine der Radiumtherapie angepaßte Röntgenbestrahlung.

Münch. med. Wschr. 81,1: 235 - 239 (1934).

17. CHAOUL, H.:

Die Röntgenbestrahlung des Lippenkrebses.

Strahlentherapie 52: 221 - 225 (1935).

18. CHAOUL, H. und A. ADAM:

Die Röntgennahbestrahlung maligner Tumoren.

Strahlentherapie 48: 31 - 50 (1933).

19. CLARA, M.:

Entwicklungsgeschichte des Menschen.
6. Aufl., S. 1, Quelle & Meyer, Heidelberg 1967.

20. CREELY, J.J. and C.H.D. PETERSON:

Carcinoma of the lip.

South. Med. J. 67: 779 - 784 (1974).

21. CUBEY, B.:

A consideration of the aetiology of lip plug carcinoma with special reference to local geographical tumor incidence.

Brit. J. Cancer 30: 95 - 100 (1974).

22. DAVID, M.C.J.:

On the aetiology of cancer of the lower lip.

Plast. Surg. (Baltimore) 52: 151 - 154 (1973).

23. Durkovský, J., M., KRAJCI and B. MICHALIKOVA:

To the problem of lip cancer metastases.

Neoplasma 19: 653 - 659 (1972).

24. EBENIUS, B.:

Cancer of the lip.

Acta radiol. Suppl. 48: (1943).

25. EBERHARTINGER, Chr. und R. SANTLER:

Prognose und Therapie der Lippenkarzinome.

Zschr. Haut-Geschl.-Krkh. 44: 585 - 588 (1969).

26. EDER, M.:

Pathologie des Wachstums und der Differenzierung.
In: M. Eder und P. Gedigk: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie.
29. Aufl. des Lehrbuches von H. Hamperl, S. 203 - 263, Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1974.

27. EHRING, F. und U. GATTWINKEL:

Die Strahlentherapie des Basalioms der Oberlippe.

Hautarzt 25: 368 - 372 (1974).

28. ENGELSTAD, R. B.:

Radiologische Behandlung des Lippenkarzinoms.

Strahlentherapie 64: 571 - 589 (1939).

29. FENEIS, H.:

Anatomisches Bildwörterbuch der internationalen Nomenklatur.

Thieme, Stuttgart 1970.

30. FIGI, F.A.:

Epithelioma of lower lip. Results of treatment.

Surg. Gynecol. Obstet. 59: 810 - 819 (1934).

31. FRAZELL, E. L.:

The care of patients with oral cavity and lip cancer.

J. Amer. Med. Ass. 215: 957 - 958 (1971).

32. FRENGL, Z.:

Die Problematik der Frühdiagnose des initialen Lippenkarzinoms.

Österr. Zschr. Stomat. 67: 106 - 115 (1970).

33. FRIEDRICH, H.C. und E.R. PEPER:

Ergebnisse der Therapie der Basaliome und Spinaliome im Lippenbereich (ein Zehnjahresbericht).

Zschr. Haut-Geschl.-Krkh. 45: 279 - 292

34. FRIEDRICH, R.:

Zur Ätiologie des Lippenkarzinoms.

Wien. klin. Wschr. 44: 175 - 179 (1931).

35. GAUWERKY, F.:

Neuere radiologische Erkenntnisse und deren Folgerungen für eine moderne Strahlentherapie des Mundhöhlenkarzinoms.

Fortschr. Kiefer- u. Gesichtschir. 13: 20 - 29 (1968).

36. GREINEDER, K. und T. SCHATTER:

Neuere mehrjährige Ergebnisse der Nahbestrahlung beim Haut- und Lippenkarzinom.

Strahlentherapie 73: 578 - 590 (1943).

37. GROTZ, O.:

Über Pseudoleukokeratose der Mundschleimhaut.

Dermat. Wschr. 87: 1075 - 1778 (1928).

38. GONSEL, E.:

Die Radiumtherapie bei chirurgischen Erkrankungen.

Strahlentherapie 72: 404 - 440 (1943).

39. GONSEL, E.:

Zur Strahlenbehandlung des Lippenkrebses.

Med. Zschr. 1,3: 85 - 88 (1944/45).

40. HAMPERL, H.:

Die drei Bedeutungen der Bezeichnung "Carcinoma in situ".

Sonderdruck aus GBK-Mitteilungsdienst Nr. 4, 1974.

41. HEINZEL, F. und B. SPIESSL:

Chirurgische Maßnahmen als Ergänzung der Strahlentherapie maligner Tumoren im Gesichts-Kieferbereich.

Fortschr. Kiefer- u. Gesichtschir. 8: 66 - 70 (1962).

42. HELLRIEGEL, W.:

Die percutane Bestrahlung bei Lippengeschwülsten.
In: L. Diethelm, O. Olsson, F. Strnad, H. Vieten, A. Zuppinger: Handbuch der Medizinischen Radiologie, Bd. XIX, 1, S. 435 - 463, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1972.

43. HONEYCUTT, W.M. and Th. JANSEN:

Treatment of squamous cell carcinomas of the skin.

Arch. Dermat. (Chicago) 108: 670 - 672 (1973.

44. HOOVER, St.V. and W.T. MOSS:

Radiotherapy for postoperative persistent cancer of the head and the neck.

Otolaryngol. Clin. North AM 7: 175 - 192 (1974).

45. HOWES, W.E. and M.R. CAMIEL:

Contact Roentgen therapy. Evaluation of results from a clinical and pathological standpoint.

Amer. J. Roentgenol. 48: 360 - 376 (1942).

46. HULTBERG, S.:

Untersuchungen über die Röntgennahbestrahlung.

Acta radiol. Suppl. 54: (1943).

47. JOHANSON, B., E. ASPELUND, U. BREINE and H. HOHNSTRÖM:

Surgical treatment of non-taumatic lower lip lesions with special reference to step technique.

Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. 8: 232 - 240 (1974).

48. JØRGENSEN, K., O. ELBRØND and A. P. ANDERSON:

Carcinoma of the lip. A series of 869 cases.

Acta radiol. (Therapie) 12: 177 - 190 (1973).

49. KARPATI, G., I. BOJTOR und J. GOMBOSI:

Klinische Erfahrungen mit der Radium- und Radiogoldspickung von Lippentumoren unter besonderer Berücksichtigung der Dosimetrie und der Messung der Gonadendosis.

Strahlentherapie 129: 226 - 235 (1966).

50. KEINERT, K., E. SCHUHMANN und P. ROSTOCK:

Die Rehabilitationssituation nach Strahlenbehandlung des Lippenkarzinoms.

Radiobiol. Radiother. (Berlin) 11: 149 - 153 (1970).

51. KRAINZ, W. und L. KUMER:

Über eine Raucherleukokeratose des Gaumens.

Arch. Dermat. Syph. (Berlin) 168: 224 - 229 (1933).

52. KRÜGER, E.:

Lehrbuch der chirurgischen Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde.

Bd. II, S. 1, Quintessenz, Berlin 1974.

53. LAMPE, I.:

Radiotherapeutic principles and viewpoints.

J. Amer. Med. Ass. 215: 956 - 960 (1971).

54. LANE-CLAYPON, J.:

Report on cancer of the lip, tongue and skin.
Reports on Publ. Health and Med. Subj. 59. His Majesty's Stationery Office, London 1930.

55. LANGMAN, J.:
Medizinische Embryologie. Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen.

2. Aufl., S. 1, Thieme, Stuttgart 1970.

56. LEE, S. and J.S.P. WILSON:

Cancer of the lip.

Proc. Roy. Soc. Med. 63: 685 - 690 (1970).

57. LEHMANN, K.B.:

Chemische und toxikologische Studien über Tabak, Tabakrauch und das Tabakrauchen.

Arch. Hyg. 68: 319 - 420 (1909).

58. von LIEVEN, H. und B. KRONSCHNABL:

Dosis-Effekt-Beziehungen bei der Strahlentherapie von Haut- und Lippenkarzinomen mit schnellen Elektronen.

Strahlentherapie 148: 39 - 45 (1974).

59. LINCKINT, F.:

Tabak und Tabakrauch als ätiologischer Faktor des Carcinoms.

Z. Krebsforsch. 30: 349 - 365 (1930).

60. LUDWIG, E.:

Ober einige Bestandtheile des Tabakrauches.

Langenbecks Arch. klin. Chir. 20: 363 - 364 (1877).

61. MAC DONALD, E.J.:

The epidemiology of skin cancer.

J. invest. Dermat. 32: 379 - 382 (1959).

62. MARTIN, H.E., W.S. McCOMB and J.V. BLADY:

Cancer of lip.

Ann. Surg. 114: 226 - 242, 341 - 368 (1941).

63. MATRAS, H.:

Zur Raucherleukokeratose.

Fortschr. Kiefer- u. Gesichtschir. 13: 151 - 156 (1968).

64. MICHALOWSKI, R.:

La cheilite glandulaire et le cancer de la lèvre inférieure.

Dermatologica (Basel) 96: 15 - 24 (1948).

65. MOLNAR, L., P. RONAY and L. TAPOLCSANYI:

Carcinoma of the lip.

Oncology 29: 101 - 121 (1974).

66. MOSER, F.:

Zur Therapie des Lippenkarzinoms.

Zbl. Chir. 79: 1659 - 1663 (1954).

67. MOLLER, P.:

Über den Lippenkrebs unter besonderer Berücksichtigung von 55 in den Jahren 1925 - 1935 in der Chirurgischen Universitätsklinik zu Rostock zur Behandlung gekommenen Fällen.

Inaug. Diss., Rostock 1936.

68. NEUMANN, D. und H.-D. PAPE:

Untersuchungen zur Frage des Zeitverlustes bei der Diagnostik von Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich.

Deutsch. Zahnärztl. Zschr. 25: 156 - 160 (1970).

69. NICOLOV, N.:

Die Radiumbehandlung des Lippenkarzinoms.

Strahlentherapie 92: 251 - 280 (1953).

70. PACK, G.T. and R.G. LEFEVRE:

Age and sex distribution and inoidence of neoplastic diseases at Memorial Hospital, New York City with comments on "cancer ages".

J. Canar Res. 14: 167 - 294 (1930).

71. PERNKOPF, E.:

Topographische und praktische Anatomie des Mundhöhlenbereiches. In: K. Häupl, W. Meyer, K. Schuchardt: Die Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Bd. I, S. 1 - 168, Urban & Schwarzenberg, München-Berlin 1958.

72. PERTHES, G.:

Zur Frage der Röntgentherapie des Carcinoms.

Langenbecks Arch. klin. Chir. 74: 400 - 424 (1904).

73. PETRES, J. und J. HAASTERS:

Zur operativen Behandlung fortgeschrittener Carcinome und Präcancerosen der Unterlippe.

Hautarzt 20: 219 - 222 (1969).

74. PHILIPPSON, A.:

Ein Beitrag zur Krebsätiologie auf Grund klinischer Beobachtungen.

Klin. Wschr. 33: 1513 - 1516 (1926).

75. POINTON, R.C.S.:

Cancer of the lips.
In: L. Diethelm, O. Olsson, F. Strnad, H. Vieten und A. Zuppinger: Handbuch der Medizinischen Radiologie, Bd. XIX,1 S. 405 - 434, Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1972.

76. RAUBER, A. und F. KOPSCH:

Lehrbuch und Atlas der Anatomie des Menschen.

20. Aufl., Thieme, Stuttgart 1968.

77. RAVASZ, L. und G. KARPATI:

Über das Problem der Früh- und Spätrezidive des Lippenkarzinoms.

Strahlentherapie 136: 156 - 161 (1968).

78. ROFFO, A.H.:

Durch Tabak beim Kaninchen entwickeltes Carcinom.

Z. Krebsforsch. 33: 321 - 332 (1931).

79. ROTTER, W. und H. LAPP:

Pathologische Anatomie des Mundhöhlenbereiches.
In: K. Häupl, W. Meyer und K. Schuchardt: Die Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Bd. I, S. 755 - 1018, Urban & Schwarzenberg, München-Berlin 1958.

80. SEIFERT, G.:

Mundhöhle, Mundspeicheldrüsen, Tonsillen und Rachen.
In: W. Doerr und E. Uehlinger: Spezielle pathologische Anatomie, Bd. I, S. 1 - 405, Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1966.

81. SEYSS, R.:

Zur Praxis der Weichstrahl- und Nahbestrahlungstherapie bei Haut- und Lippenkarzinomen.

Wien. Med. Wschr. 118: 34 - 36 (1968).

82. SOLOMON, L.M., I. ROSENTHAL and M. KLAPMAN:

Tumor of the lower lip.

Arch. Dermat. Syph. (Chicago) 101: 241 - 244 (1970).

83. SCHROLL, K.:

Malignome - Klinische und röntgenologische Diagnostik: Mundhöhle, Lippe und Gesichtshaut.

Österr. Zschr. Stomat. 70: 284 - 290 (1973).

84. SCHUBERT, G.:

Grundzüge der Therapie maligner Tumoren mit ultraharten Strahlungen.

Fortschr. Kiefer- u. Gesichtschir. 3: 67 - 77 (1957).

85. SCHUERMANN, H., A. GREITHER und O. HORNSTEIN:

Krankheiten der Mundschleimhaut und der Lippen.

3. Aufl., Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien 1966.

86. STEIN, G.:

Bestrahlungsergebnisse des Plattenepithelkarzinoms der Unterlippe.

Med. Klinik 65: 71 - 74 (1970).

87. STÖSSEL, H.G.:

Zur radiologischen Klinik des Lippenkrebses.

Strahlentherapie 135: 11 - 20 (1968).

88. STORCK, H., K. SCHWARZ und F. OTT:

Haut.
In: L. Diethelm, O. Olsson, F. Strnad, H. Vieten und A. Zuppinger:
Handbuch der Medizinischen Radiologie, Bd. XIX, 1, S. 17 - 232,
Springer, Berlin - Heidelberg - New York 1972.

89. THIERSCH, C.:

Der Epithelialkrebs namentlich der Haut.

Engelmann, Leipzig 1865.

90. TOTH, F., J. KELEMEN, und I. SZATAI:

Spätergebnisse der Röntgennahbestrahlung des Lippenkarzinoms.

Strahlentherapie 121: 58 - 68 (1963).

91. VELTMAN, G.:

Krankheiten der Mundschleimhaut.

Niedersächsisches Ärzteblatt, 2. Kongress-Sondernummer 1968.

92. VELTMAN, G.:

Hautkrankheiten im Alter.
In: W. Dobenhauer, A. Hittmair, R. Nissen und F. Schulz: Handbuch der Praktischen Geriatrie, Bd. III, S. 570 - 636, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1969.

93. WACKER, L. und A. SCHMINCKE:

Experimentelle Untersuchungen zur kausalen Genese atypischer Epithelwucherungen.

Münch.med.Wschr. 58: 1607 - 1611 (1911).

94. WALDEYER, A.:

Anatomie des Menschen.

Bd. II, Walter de Gruyter & Co., Berlin 1970.

95. WEIDNER, F. und M. STOLTE:

Multizentrisches metatypisches Kopfhautbasaliom (Typ Ulcus terebrans) mit Perforation der Schädelkalotte.

Hautarzt 25: 68 - 72 (1974).

96. WIDMAN, B.P.:

Cancer of the lip.

Amer. J. Roentgenol. 63,1: 13 - 25 (1950).

97. WISKEMANN, A.:

Lichtkrebs.

Strahlentherapie 150: 195 - 198 (1975).

98. WOEBER, K.H. und G. STEIN:

Ergebnisse bei kombinierter Röntgen- und Ultraschallbehandlung bösartiger Hauttumoren.

Strahlentherapie 122: 285 - 289 (1963).

Herrn Prof. Dr. med. G. Veltman danke ich für die Oberlassung des Themas.

Herrn Dr. med. G. Stein danke ich für die freundliche Hilfe bei der Fertigstellung meiner Arbeit.

LEBENSLAUF

Am 23. Januar 1952 wurde ich als Tochter der Eheleute Dr. med. dent. Bernhard Bischoff und Dr. med. dent. Leni Bischoff, geb. Wiesen in Rheydt/Rhld. geboren.

Von 1958 bis 1962 besuchte ich die Volksschule in Kall/Eifel. Nach bestandener Aufnahmeprüfung wechselte ich auf das Clara-Fey-Gymnasium in Schleiden/Eifel über. Dort erwarb ich am 16. Juni 1970 die Hochschulreife.

Am 24. November 1969 starb meine Mutter an den Folgen eines Autounfalls.

Im Wintersemester 1970/71 begann ich an der Universität Bonn das Studium der Zahnmedizin. Ich bestand die zahnärztliche Vorprüfung (Physikum) am 26. März und das zahnärztliche Staatsexamen am 9. Januar 1976.